

# **Contraceção Hormonal Masculina: avaliação do impacto no planeamento familiar**

Maria Rivera Ferreira Silva Pinto

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(Mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutor José Alberto Fonseca Moutinho

**Março de 2022**



## **Agradecimentos**

Ao meu orientador, Professor Doutor José Alberto Fonseca Moutinho, não só pela sua atenção e disponibilidade, ao longo do desenvolvimento desta dissertação, mas também por me ter desafiado a dar o meu melhor, para o sucesso deste trabalho.

Aos meus pais por terem sempre acreditado em mim e por serem o maior exemplo que tenho na minha vida. Obrigada por terem tornado este sonho possível.

Aos meus irmãos por estarem sempre presentes e por me ensinarem tanta coisa, todos os dias. Obrigada pelo vosso entusiasmo contagiante.

Aos meus amigos por terem feito parte desta caminhada e por serem indispensáveis na minha vida, cada um à sua maneira.

Ao meu namorado pelo apoio incondicional nesta etapa da minha vida e pela motivação constante ao longo destes anos. Obrigada por me fazeres feliz.



## Resumo

Apesar de existir uma ampla variedade de opções contraceptivas para as mulheres, os métodos contraceptivos masculinos estão limitados ao preservativo e à vasectomia. No entanto, estes não constituem métodos contraceptivos ideais, quer pela elevada taxa de falha contraceptiva, no caso do preservativo, quer pela reversibilidade nem sempre assegurada com a vasectomia. Assim, é possível aferir a necessidade de novos métodos contraceptivos masculinos.

Os progressos observados nos últimos anos evidenciam o potencial promissor da contraceção hormonal masculina, nomeadamente da formulação combinada de um androgénio e um progestativo, tratando-se de um regime hormonal eficaz, reversível e seguro a curto-prazo. Tal como sucede na contraceção hormonal feminina, os regimes hormonais masculinos não estão desprovidos de riscos para a saúde dos homens, incluindo o ganho ponderal, alteração da libido, acne; porém, também concedem benefícios para a saúde dos mesmos.

Vários estudos demonstram o interesse crescente perante o surgimento de novos contraceptivos masculinos, tanto por parte dos homens, como das mulheres. Contudo, o apoio financeiro da indústria farmacêutica tem sido escasso e as preocupações relativamente à segurança a longo-prazo destes métodos e à supressão incompleta da espermatogénese em alguns homens são algumas das barreiras no desenvolvimento de métodos contraceptivos hormonais masculinos.

A contraceção hormonal feminina confere às mulheres a possibilidade de controlarem a sua fertilidade, dispondo de diversos métodos eficazes na prevenção da gravidez. A contraceção hormonal masculina poderá vir a conceder ao homem um papel mais ativo, relativamente ao planeamento familiar, na medida em que, ao dispor de mais opções contraceptivas eficazes, o homem poderá ter a capacidade de prevenir a gravidez, de forma independente da intervenção feminina. Em última instância, uma contraceção hormonal masculina eficaz capacitará o homem de um poder de decisão equivalente ao da mulher, reforçando a paridade que deve existir entre homens e mulheres, no que toca à fertilidade do casal.

## **Palavras-chave**

Androgénios; Contraceção Hormonal Masculina; Oligospermia; Planeamento Familiar; Progestativos

## **Abstract**

In a world where contraceptive options for women are so diversified, male contraception is presently restricted to the condom and vasectomy. However, these are not ideal contraceptive methods, not only because of the high rate of contraceptive failure, when it comes to the condom, but also because reversibility is not always assured with vasectomy. Thus, it is possible to assess one's need for new male contraceptive methods.

The progress accomplished in recent years reflects the promising potential of male hormonal contraception, namely the combined androgen and progestin formulation, as it is an effective, reversible, and safe hormonal regimen in the short-term. As seen with female hormonal contraception, male hormonal regimens lead to risks for men's health, including weight gain, altered libido, acne; but they also provide health benefits.

Several studies exhibit men's and women's growing interest in the emergence of new male contraceptives. However, financial support from the pharmaceutical industry has been lacking and concerns about the long-term safety of these methods and the incomplete spermatogenesis suppression in some men are some of the barriers in the generation of male hormonal contraceptive methods.

Female hormonal contraception gives women the possibility to control their fertility, with several effective methods to prevent pregnancy. Male hormonal contraception may give men a more active role in family planning as, with more effective contraceptive options at their disposal, men may be able to prevent pregnancy, independently of female intervention. Ultimately, effective male hormonal contraception would provide men with decision-making power equal to that of women, reinforcing the parity that must exist between men and women in terms of couple fertility.

## **Keywords**

Androgens;Family Planning;Male Hormonal Contraception; Oligospermia;Progestins



# Índice

Agradecimentos .....	iii
Resumo.....	v
Palavras-chave .....	vi
Abstract .....	vii
Keywords.....	vii
Lista de Figuras .....	xi
Lista de Tabelas.....	xiii
Lista de Acrónimos .....	xv
1. Introdução .....	1
1.1 Objetivos .....	2
2. Metodologia.....	3
3. Resultados e Discussão .....	5
3.1 Mecanismo de ação .....	5
3.2 Definição do limiar de concentração de espermatozóides para prevenir a ocorrência de gravidez .....	7
3.3 Androgénios como único agente na contraceção hormonal masculina.....	8
3.3.1 Enantato de testosterona .....	8
3.3.2 Buciclato de testosterona.....	9
3.3.3 Undecanoato de testosterona .....	9
3.3.4 Implantes de testosterona e testosterona transdérmica.....	10
3.3.5 19-Nortestosterona .....	12
3.3.6 7 $\alpha$ -Methyl-19-nortestosterone.....	12
3.3.7 Undecanoato de dimetandrolona .....	13
3.4. Combinações de testosterona e progestativos.....	14
3.4.1 Testosterona + Levonorgestrel .....	14
3.4.2 Testosterona + Desogestrel .....	15
3.4.3 Testosterona + Etonogestrel.....	16
3.4.4 Testosterona + Enantato de noretisterona .....	18
3.4.5 Testosterona + Acetato de medroxiprogesterona .....	19

3.4.6 Testosterona + Nestorona .....	20
3.4.7 Testosterona + Acetato de ciproterona .....	20
3.5. Antagonistas da hormona libertadora de gonadotrofinas .....	21
3.6. Inibidores da síntese intratesticular de testosterona .....	22
3.7. Potenciais benefícios e riscos da contraceção hormonal masculina .....	24
3.7.1 Benefícios .....	24
3.7.2 Riscos e efeitos adversos.....	25
3.8. Fatores que influenciam a supressão da espermatogénese.....	28
3.9. Fatores que influenciam a reversibilidade da espermatogénese.....	30
3.10. Aceitabilidade e impacto no planeamento familiar .....	32
4. Conclusões e Perspetivas Futuras .....	35
5. Bibliografia.....	37

## Lista de Figuras

Figura 1 – Fisiologia do eixo hipotálamo-hipófise-gónadas e dos agentes contraceptivos. (a) Normal funcionamento do eixo, com o mecanismo de *feedback* negativo exercido pela testosterona representado através das setas vermelhas. (b) Efeitos dos regimes contraceptivos hormonais masculinos no eixo: inibição da produção de testosterona endógena e da espermatogénese, mantendo a ação periférica da testosterona (5).....6



## **Lista de Tabelas**

Tabela 1 – Estudos de eficácia de contraceção hormonal masculina (adaptado de Thirumalai A, Page ST (1)).....	24
Tabela 2 – Preditores independentes da supressão da espermatogénese e da rapidez de supressão e recuperação da espermatogénese (adaptado de Ilani et al. (45)).....	34



## Lista de Acrónimos

19NT	19-Nortestosterona
19NT-HPP	19-Nortestosterona-hexiloxifenilpropionato
AC	Acetato de ciproterona
AMD	Acetato de medroxiprogesterona depot
AMO	Acetato de medroxiprogesterona oral
ASG	Acetato de segesterona
BT	Buciclato de testosterona
CONRAD	Contraceptive Research and Development Program
DMA	Dimetandrolona
DSG	Desogestrel
ENG	Etonogestrel
ET	Enantato de testosterona
ETNE	Enantato de noretisterona
EUA	Estados Unidos da América
FSH	Hormona folículo-estimulante
GnRH	Hormona libertadora de gonadotrofinas
HDL	Lipoproteína de alta densidade
IMC	Índice de massa corporal
LH	Hormona luteinizante
LNG	Levonorgestrel
MENT	7- $\alpha$ -methyl-19-nortestosterone
NIH	National Institutes of Health
OMS	Organização Mundial da Saúde
PSA	Antigénio específico da próstata
TD	Testosterona decanoato
UDMA	Undecanoato de dimetandrolona
UT	Undecanoato de testosterona



## 1. Introdução

Mundialmente, estima-se que 44% das gravidezes são não desejadas, com mais de metade destas interrompidas por aborto, apesar da existência de uma ampla variedade de opções contraceptivas femininas (2).

Desde há muito tempo que o planeamento familiar está centrado nas mulheres, existindo diversas opções contraceptivas femininas reversíveis, disponíveis há mais de 50 anos (3,4). Por outro lado, as opções de contraceção masculina atualmente disponíveis limitam-se apenas ao preservativo e à vasectomia (2,3). Apesar da utilização perfeita do preservativo estar associada a uma taxa de falha contraceptiva baixa (2%) e deste método ser eficaz na proteção contra infeções sexualmente transmissíveis, o “uso típico” do preservativo origina uma taxa de gravidez elevada (17% por ano) (3). Por sua vez, a vasectomia é um procedimento seguro e bem tolerado, associada a uma taxa de falha menor do que 1% quando é atingido o limiar de azoospermia (3). Porém, é um procedimento invasivo, cuja reversibilidade é dispendiosa e difícil de concretizar, já que se trata de um método concebido para fornecer uma contraceção permanente (3,5). Por estas razões, permanece o procura por um método contraceptivo masculino reversível e eficaz (3).

Apesar da escassez de opções contraceptivas para os homens, os métodos contraceptivos masculinos compreendem aproximadamente 16% da contraceção em todo o mundo (1). Tanto os homens como as mulheres manifestam interesse em utilizar novos métodos contraceptivos masculinos (2). A maioria dos homens (78%) acredita que ambos os parceiros devem partilhar equitativamente a responsabilidade do planeamento familiar e sondagens recentes revelam que as mulheres estão dispostas a confiar nos seus parceiros, no que toca ao uso de uma potencial “pílula” masculina (2,3).

Um novo contraceptivo masculino forneceria uma opção contraceptiva adicional e muito desejada e daria aos homens a oportunidade para assumir um maior controlo sobre a sua própria fertilidade e partilhar a responsabilidade do planeamento familiar com as suas parceiras (2,5). Adicionalmente, seria fundamental para proporcionar uma alternativa contraceptiva para os casais nos quais a mulher não pode, ou não quer, utilizar um contraceptivo, seja devido aos seus efeitos secundários ou à existência de contraindicações médicas, entre outras razões (2). Ao permitir que a responsabilidade do planeamento familiar seja partilhada entre o casal, o desenvolvimento de novos métodos contraceptivos masculinos iria endereçar certas necessidades sociais e individuais importantes, como a redução do número de abortos eletivos realizados

visando o término de gravidezes não desejadas, assegurando um maior número de gravidezes planeadas (1,6).

A investigação no âmbito da contraceção masculina medicalizada começou há mais de 60 anos, observando-se alguns avanços importantes durante a última década (2). Entre as diferentes abordagens estudadas, a contraceção hormonal masculina é a que está mais próxima de uma possível aplicação clínica (5). Estudos recentes confirmam a eficácia, reversibilidade e segurança a curto prazo da contraceção hormonal masculina, que promete muitas vantagens sobre os métodos existentes (6). No entanto, apesar dos progressos significativos nesta área de investigação evidenciarem a viabilidade e aceitabilidade de diferentes regimes hormonais, não existe um produto aprovado para uso clínico, até à data (5).

## **1.1 Objetivos**

Esta dissertação resulta do interesse em aprofundar o conhecimento relativamente aos contraceptivos hormonais masculinos desenvolvidos e avaliar em que medida estes regimes poderão conceder ao homem um papel mais preponderante no planeamento familiar. Assim, foram propostos os seguintes objetivos:

1. Analisar os progressos alcançados no âmbito da contraceção hormonal masculina, identificando o regime hormonal mais promissor;
2. Descrever os potenciais riscos e benefícios associados aos regimes hormonais masculinos;
3. Abordar os fatores que influenciam a eficácia dos regimes;
4. Avaliar a aceitabilidade de novos contraceptivos masculinos e o seu impacto no planeamento familiar.

## **2. Metodologia**

Para a elaboração desta revisão de literatura foi efetuada uma pesquisa bibliográfica sobre a contraceção hormonal masculina, recorrendo à base de dados *PubMed*. Não foi estabelecida uma restrição de datas de publicação de artigos, uma vez que foi considerado relevante incluir alguns dos primeiros ensaios clínicos concretizados com regimes hormonais, em homens. Por conseguinte, a pesquisa realizada permitiu selecionar os artigos mais pertinentes, publicados a partir do ano 1985 até 2020. A recolha de artigos incluiu os seguintes termos: “male contraception”, “male contraceptives”, “male hormonal contraception” e “male hormonal contraceptives”. Apenas foram considerados artigos na língua inglesa.



## 3. Resultados e Discussão

### 3.1 Mecanismo de ação

O desenvolvimento de contraceptivos hormonais masculinos tem por base a supressão do eixo hipotálamo-hipófise-gónadas, inibindo, desta forma, a espermatogénese (7,8). O normal funcionamento deste eixo compreende um mecanismo de *feedback* negativo hormonal clássico (1). A secreção pulsátil da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH) pelo hipotálamo estimula a hipófise anterior a libertar a hormona luteinizante (LH) e a hormona folículo-estimulante (FSH), as quais atuam nos testículos, estimulando as células de Leydig a produzir testosterona e as células de Sertoli a promover a espermatogénese, respetivamente (1,9). A testosterona produzida pelas células de Leydig é secretada para a corrente sanguínea e liga-se tanto aos recetores de androgénios presentes em vários sítios do corpo, exercendo assim os efeitos androgénicos fisiológicos, como aos recetores de androgénios do hipotálamo e da hipófise, inibindo a libertação da GnRH e das gonadotrofinas LH e FSH, e desta maneira, regulando a sua própria produção por um mecanismo de *feedback* negativo (1,9). Já a testosterona intratesticular, em níveis aproximadamente 100 vezes superiores aos níveis de testosterona no sangue, é fundamental para promover o papel das células de Sertoli na espermatogénese (2).

Androgénios exógenos, isolados ou combinados com progestativos, interrompem o eixo hipotálamo-hipófise-gónadas (2). À semelhança da testosterona endógena, os androgénios exógenos ligam-se aos recetores de androgénios periféricos, exercendo a sua ação androgénica em vários tecidos extragonadais, como a pele e o músculo, e aos recetores centrais, assegurando a manutenção da libido (1). Adicionalmente, suprimem a produção de GnRH, LH e FSH, provocando uma supressão da produção de testosterona intratesticular e, conseqüentemente, da espermatogénese (1,2). De notar que a administração de um androgénio exógeno é capaz de manter as funções fisiológicas dependentes de androgénios, prevenindo a ocorrência de efeitos adversos hipogonadais resultantes da supressão do eixo hipotálamo-hipófise-gónadas, mas não poderá ser administrado em doses suficientemente elevadas para sustentar diretamente a espermatogénese (5,9). A adição de um progestativo a androgénios exógenos aumenta tanto a velocidade, como a extensão da supressão da libertação de FSH e LH e poderá também possuir um efeito inibitório direto, a nível testicular (1,2).

Uma vez que o ciclo da espermatogénese tem a duração de aproximadamente 72 dias, existe um atraso de 2-3 meses após o início do tratamento com contraceptivos

hormonais até ser alcançado o seu efeito contraceptivo completo (10). Os efeitos provocados pela administração de contraceptivos hormonais masculinos são completamente reversíveis, após a cessação do tratamento (10).

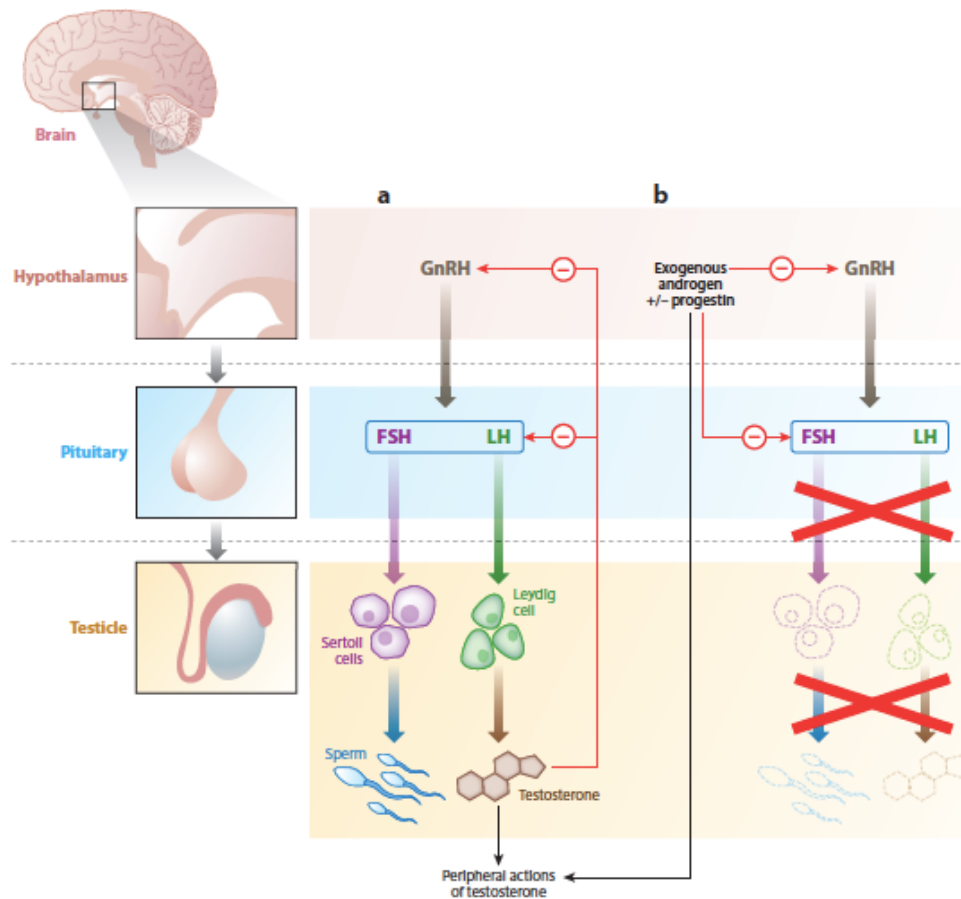


Figura 1 – Fisiologia do eixo hipotálamo-hipófise-gónadas e dos agentes contraceptivos. (a) Normal funcionamento do eixo, com o mecanismo de *feedback* negativo exercido pela testosterona representado através das setas vermelhas. (b) Efeitos dos regimes contraceptivos hormonais masculinos no eixo: inibição da produção de testosterona endógena e da espermatogénese, mantendo a ação periférica da testosterona (1).

### **3.2 Definição do limiar de concentração de espermatozóides para prevenir a ocorrência de gravidez**

Em homens saudáveis, a concentração de espermatozóides por mL de ejaculado produzido excede os 14 milhões (11). O propósito da contraceção hormonal masculina é provocar uma redução drástica no número de espermatozóides presentes no ejaculado, de maneira a tornar impossível a ocorrência de fertilização (10). Assim, o objetivo ideal seria induzir um limiar perto da azoospermia (ausência de espermatozóides no ejaculado) (10). No entanto, análises de dados provenientes de estudos de eficácia sobre contraceptivos masculinos demonstram que a azoospermia não é imprescindível para se obter uma contraceção eficaz (2). Um limiar de oligospermia severa ( $< 1-3 \times 10^6$ /mL de espermatozóides por mL de ejaculado) é consistente com uma contraceção efetiva, resultando em taxas de eficácia idênticas às observadas com contraceptivos orais femininos (2). Na 10<sup>a</sup> cimeira sobre a contraceção hormonal masculina, em 2006, o limiar foi reduzido para  $\leq 1 \times 10^6$ /mL, visto resultar numa taxa de gravidez de 0,7 por 100 pessoas/ano, a qual é equivalente à taxa aquando da utilização dos métodos contraceptivos hormonais reversíveis femininos mais eficazes (12). Desde então, este tem sido o limiar utilizado como indicador da eficácia contraceptiva, constituindo um requisito para que os homens voluntários possam entrar na “fase de eficácia” dos ensaios clínicos relativos à contraceção hormonal masculina, com taxas de falha de contraceção de cerca de 2% (12). Em conclusão, o limiar de  $\leq 1 \times 10^6$ /mL é atualmente definido como o objetivo para o desenvolvimento de contraceptivos e para a respetiva aprovação regulatória (11).

### **3.3 Androgénios como único agente na contraceção hormonal masculina**

#### **3.3.1 Enantato de testosterona**

Os primeiros ensaios clínicos relativos à contraceção hormonal masculina foram realizados pelo *National Institutes of Health* (NIH), nos anos 1970, utilizando formulações de testosterona de curta duração de ação, como o enantato de testosterona (ET) (5). Estes ensaios demonstraram que a administração intramuscular de ET provoca uma supressão da concentração de espermatozóides para níveis muito baixos (5).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) realizou dois dos primeiros estudos de eficácia em casais relativos à contraceção hormonal masculina, durante a década de 1980 e início dos anos 1990 (2,3). Os estudos de eficácia integram 2 fases distintas (2). A primeira é denominada de “fase de supressão”, na qual os voluntários utilizam outro método contraceptivo, para além daquele que está a ser investigado no estudo, até ser atingido o limiar de contagem de espermatozóides no ejaculado definido pelo estudo (2). Posteriormente, os participantes entram na “fase de eficácia”, durante a qual apenas poderão utilizar como método contraceptivo o produto da investigação, ao mesmo tempo que a concentração de espermatozóides é monitorizada pela equipa de investigadores (2). Tal como descrito na tabela 1, os dois estudos de eficácia desenvolvidos pela OMS consistiram na utilização de ET intramuscular, na dose de 200 mg, administrados semanalmente (2,3). Dos participantes que completaram a fase de supressão, no primeiro estudo de eficácia, 70% atingiu o limiar de azoospermia, tendo sido reportada uma gravidez (0,8 gravidezes por 100 casais-ano) (2,3,5,13,14). Relativamente ao segundo estudo, 98% dos que completaram a fase de supressão alcançou o limiar de azoospermia ou oligospermia severa (definido como  $\leq 3 \times 10^6/\text{mL}$ ) e ocorreram 4 gravidezes (1,4 gravidezes por 100 casais-ano) (2,5,15). Após o término das injeções de testosterona, os participantes recuperaram a produção normal de sémen, em ambos os estudos (3,5).

Estes estudos de eficácia realizados pela OMS confirmaram o potencial da testosterona para suprimir a espermatogénese até aos limiares definidos e demonstraram que este regime hormonal é eficaz, reversível e seguro, pelo menos a curto-prazo, como contraceptivo, apresentando uma taxa de falha de 1,4% (2,3,5,13,15). Os efeitos adversos assinalados incluíram os que decorrem do uso de androgénios como a acne, aumento ponderal, alterações de humor e da libido, testes de função hepática anormais

(alterações lipídicas) e policitemia (2,5). Desconforto na zona da injeção também foi relatado (2). Estes efeitos adversos tornaram este regime menos aceitável pelos participantes, constituindo os motivos mais comuns para a descontinuação deste método por alguns dos homens (1,2,5). Será necessário esclarecer a segurança a longo-prazo de uma dose tão elevada de testosterona, equivalente ao dobro da dose de testosterona produzida por indivíduos saudáveis (1,3).

### 3.3.2 Buciclato de testosterona

Tendo em conta o pressuposto de que as formulações de testosterona de longa duração de ação evidenciam uma maior praticabilidade e, por conseguinte, uma aceitabilidade superior, a OMS e o NIH iniciaram um programa com o objetivo de produzir este tipo de preparações, através do qual foi desenvolvido o buciclato de testosterona (BT), um éster de testosterona de longa duração de ação (8). Esta molécula apresenta uma duração de ação de 29,5 dias, quando testado em homens com hipogonadismo, comparativamente aos 4,5 dias de ação do ET (8).

O primeiro ensaio clínico com BT resultou numa supressão da espermatogénese para azoospermia em 3 de 8 voluntários, após uma única injeção intramuscular de 1200 mg de BT, enquanto os níveis séricos de testosterona se mantiveram dentro do intervalo fisiológico (16). Foi possível concluir que esta molécula apresenta propriedades favoráveis na contraceção masculina, quando administrada isoladamente ou em conjunto com antagonistas da GnRH ou progestativos (16).

Apesar de evidenciar um perfil farmacocinético promissor, não foi encontrado nenhum parceiro industrial para investir no desenvolvimento desta formulação (8).

### 3.3.3 Undecanoato de testosterona

Undecanoato de testosterona (UT) é um androgénio com administração intramuscular, de ação mais longa, comparativamente ao ET, o que permite reduzir a frequência de injeções (regime mensal), tornando-se uma opção mais favorável (2,3).

Inicialmente, o UT foi estudado como uma formulação de administração oral, em homens caucasianos voluntários (8). No entanto, este regime apresentou uma supressão da espermatogénese insuficiente para ser utilizado como método contraceptivo, o que poderá ser devido ao tempo médio de vida curto do UT quando administrado por via oral (8).

Este androgénio foi avaliado como um potencial contraceptivo hormonal masculino em dois estudos de eficácia na China, nos quais foi administrada uma dose inicial de 1000 mg UT im, seguida de 500 mg UT im todos os meses, na fase de supressão, até atingir os limiares estabelecidos, como se pode observar na tabela 1 (5,17,18). No primeiro estudo, foi estabelecido um limiar de oligospermia severa (definido como  $< 3 \times 10^6$ /mL), o qual foi atingido por 97,1% dos homens que participaram (2,17). Durante a fase de eficácia do mesmo, ocorreu um aumento da contagem de esperma em 6 homens (efeito de *rebound* de esperma), o que resultou numa gravidez (2,3,17). No segundo estudo, 95,2% dos participantes atingiram o limiar de oligospermia severa (definido como  $\leq 1 \times 10^6$ /mL), tendo ocorrido 9 gravidezes na fase de eficácia, também estas presumivelmente causadas pelo fenómeno de *rebound* de esperma (2,3,18). Podemos definir o fenómeno de *rebound* de esperma como sendo o aumento da contagem de esperma no ejaculado do indivíduo durante a fase de eficácia do estudo, acima do limiar definido, após o mesmo indivíduo ter atingido esse limiar (2,19). Esta falha na supressão da espermatogénese para valores compatíveis com um contraceptivo eficaz pode ser explicada pela ocorrência de picos de testosterona na circulação, após cada injeção, podendo ter como consequência a ocorrência de gravidezes durante o tratamento (10,19).

Em ambos os estudos, verificou-se uma elevada eficácia deste regime como contraceptivo, com taxas de falha entre 1,1% e 2,3% (1,2). Após terminar a administração de UT, observou-se uma recuperação da espermatogénese, confirmando a reversibilidade deste método (20). Os efeitos adversos reportados foram semelhantes aos assinalados com a utilização da ET (1,2,20).

### 3.3.4 Implantes de testosterona e testosterona transdérmica

A administração de testosterona sob a forma de implante subcutâneo foi originalmente desenvolvida em 1937 (3). A inserção cirúrgica do implante nos quadrantes inferiores da parede abdominal, sob anestésico local, é utilizada para terapia de reposição androgénica desde os anos 1950 (21). A libertação prolongada de testosterona permite manter estáveis os níveis séricos desta hormona durante vários meses, evitando picos suprafisiológicos observados com formulações injetáveis de testosterona, uma possível causa do efeito *rebound* de esperma (10,21).

A colocação de 6 implantes subcutâneos de testosterona (dose total de 1200 mg) mostrou induzir uma diminuição da concentração de espermatozóides superior às

injeções semanais de ET 200 mg, durante o primeiro mês de tratamento, mas a proporção de homens que atingiu os limiares de azoospermia ou oligospermia severa (definido como  $< 1 \times 10^6/\text{mL}$ ) foi semelhante (22). Os níveis de testosterona séricos permaneceram estáveis e dentro dos valores fisiológicos com a utilização dos implantes subcutâneos, o que diminuiu a ocorrência de efeitos adversos androgênicos, comparativamente à administração das injeções de ET, onde foram observados picos suprafisiológicos de testosterona (22).

No que diz respeito a um estudo de eficácia mais recente, assinalado na tabela 1, 72% dos homens atingiu o limiar de  $< 1 \times 10^6/\text{mL}$ , com a administração de implantes subcutâneos de testosterona (na dose de 800mg ou 1200mg), apesar de não ter ocorrido nenhuma gravidez (1,23). Em concordância com o estudo descrito anteriormente, este regime provocou menos efeitos adversos androgênicos, comparativamente à utilização de injeções semanais de testosterona, porém ocorreu a extrusão do implante em alguns participantes (1).

Assim, é possível concluir que ao proporcionar uma formulação de liberação prolongada de testosterona, os implantes subcutâneos apresentam uma eficácia semelhante às injeções de ET na supressão da espermatogênese, mas uma eficiência superior, com menos efeitos adversos androgênicos (22).

A testosterona transdérmica consiste num regime de autoadministração, disponível sob a forma de penso e gel, que tem sido utilizada para tratamento do hipogonadismo masculino com sucesso (3). Apesar da modalidade de autoadministração ser conveniente na prática, é possível apontar diversas desvantagens no sistema transdérmico, nomeadamente a necessidade de aplicação diária e a ocorrência frequente de irritação da pele no local de aplicação do penso, o que poderá comprometer a adesão ao tratamento e levar à descontinuação do mesmo, e a variabilidade observada na absorção transdérmica entre os indivíduos, o que por sua vez, compromete a eficácia deste regime (3,21).

Isoladamente, a aplicação de testosterona transdérmica não é alvo de estudo como potencial método contraceptivo masculino (21). A utilização do penso de testosterona, tanto isoladamente, como em combinação com progestativos, não mostrou ser eficaz, apresentando uma taxa de supressão da espermatogênese insuficiente, possivelmente devido às baixas concentrações séricas de testosteronas atingidas (3,24). No entanto, vários estudos têm demonstrado o potencial da testosterona em gel como método

contracetivo, quando combinado com progestativos, resultando em níveis séricos de testosterona superiores aos observados com a utilização do penso (3,24). As combinações de testosterona transdérmica com progestativos encontram-se detalhadas mais adiante.

### 3.3.5 19-Nortestosterona

Este androgénio apresenta um espectro de efeitos muito semelhante ao da testosterona e tem sido utilizado como esteróide anabolizante desde os anos 1960 (8).

Para avaliar a eficácia da 19-nortestosterona (19NT), também conhecida como nandrolona, foi testada a administração intramuscular, a cada 3 semanas, de 19-nortestosterona-hexiloxifenilpropionato (19NT-HPP), uma preparação com uma duração de ação mais longa (8,25). Este ensaio resultou numa supressão da concentração de espermatozóides numa proporção elevada de homens, preservando simultaneamente a sua virilidade (25). Assim, este androgénio sintético é tão eficaz como a ET, mas possibilita a existência de um maior intervalo entre injeções (8).

Não obstante a sua eficácia na supressão da espermatogénese e a ausência de efeitos adversos notáveis descritos, não é possível garantir a ausência de efeitos indesejáveis com o seu uso a longo prazo (8). A escassez de relatos negativos relativos ao uso difundido de 19NT em atletas não pode ser tomada como evidência, uma vez que não foram publicadas avaliações sistemáticas que demonstrassem a sua aplicabilidade clínica (8).

### 3.3.6 7 $\alpha$ -Methyl-19-nortestosterone

O androgénio sintético 7 $\alpha$ -methyl-19-nortestosterone (MENT) é fortemente androgénico, oferecendo 10 vezes mais potência na supressão das gonadotrofinas hipofisárias do que a testosterona (2,8). Ao contrário da testosterona, é resistente à 5 $\alpha$ -reductase e, por isso, os efeitos na próstata são mínimos (8,21).

Este androgénio foi estudado como implante subcutâneo, revelando ser eficaz na supressão da espermatogénese (2,8). No entanto, estudos subsequentes revelaram que esta supressão não se manteve a longo-prazo, devido a uma diminuição dos níveis de MENT ao longo do período de estudo (2,3). Isto resulta de um problema com os próprios implantes, na medida em que são incapazes de libertar a hormona em doses mais elevadas (2). Encontram-se em desenvolvimento novos implantes subcutâneos de

MENT, de forma a contornar este obstáculo, que poderão apresentar resultados mais satisfatórios (3).

### 3.3.7 Undecanoato de dimetandrolona

Undecanoato de dimetandrolona (UDMA) é um potente 19-norandrogénio, administrado por via oral ou intramuscular, e cujo metabolito ativo é dimetandrolona (DMA) (1,7). DMA liga-se aos recetores de androgénio e de progesterona, o que lhe confere o potencial de atuação como contraceutivo de um único agente, eliminando a necessidade de dois regimes de administração hormonal separados (1,3,7). Para além disso, DMA/UDMA não parecem ser reduzidos pela 5 $\alpha$ -reductase, tal como o MENT, o que indica que este poderá ser um androgénio com efeito irrisório na próstata (3).

Estudos pré-clínicos realizados em roedores e primatas não-humanos demonstraram que o UDMA, administrado por via oral, é capaz de suprimir as gonadotrofinas, a espermatogénese e, assim, a fertilidade, de maneira reversível, mantendo os efeitos androgénicos extragonadais (1). Para além disso, UDMA apresentou efeitos anabólicos favoráveis em ratos, nomeadamente na manutenção da massa magra e densidade mineral óssea e na prevenção da acumulação de massa gorda e do ganho ponderal (7). Não obstante, o UDMA não é aromatizado e, por este motivo, é fundamental proceder a uma avaliação cuidadosa da saúde metabólica, óssea e sexual (6).

Num estudo de fase I, foram administradas doses únicas de UDMA (100-800 mg), via oral, verificando-se uma supressão significativa das gonadotrofinas e hormonas sexuais, sem evidência de efeitos adversos (1,3). Dada a sua lipossolubilidade, foi demonstrado que a administração com as refeições é essencial para uma absorção máxima de UDMA no trato gastrointestinal (1,3).

Um estudo recente concluiu que uma dose única de UDMA oral até 400 mg é segura, bem tolerada e apresenta a capacidade de suprimir a concentração sérica de testosterona, LH e FSH para níveis consistentes com um método contraceutivo eficaz (1,5). Uma possível limitação ao uso de UDMA oral será a ocorrência de efeitos adversos androgénicos, nomeadamente o ganho ponderal, o aumento do hematócrito e a redução dos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL) (5).

### **3.4. Combinações de testosterona e progestativos**

Estudos demonstraram que, quando administrados isoladamente em doses seguras, os progestativos disponíveis atualmente não são capazes, por si só, de induzir uma supressão profunda das gonadotrofinas nos homens e, para além disso, não fornecem uma adequada androgenicidade aos tecidos extragonadais (3,26). Os androgénios usados isoladamente, em doses altas, estão associados a efeitos secundários não negligenciáveis. Assim, vários regimes combinados de androgénios e progestativos têm sido estudados, visando aumentar a eficácia e, ao mesmo tempo, diminuir os potenciais efeitos adversos (3). A adição de um progestativo a um androgénio não só apresenta um efeito aditivo e sinérgico na supressão da espermatogénese na maioria dos homens, como também evita a utilização de doses suprafisiológicas de androgénios, reduzindo assim os efeitos adversos androgénicos e, por isso, proporcionando um regime mais seguro (2,26,27). Para além do efeito dos progestativos na inibição da produção de gonadotrofinas a nível hipofisário, vários estudos sugerem a possibilidade de exercerem uma ação mais direta a nível testicular (26,27).

#### **3.4.1 Testosterona + Levonorgestrel**

Levonorgestrel (LNG) é um progestativo sintético atualmente utilizado com diversos propósitos em mulheres, nomeadamente como constituinte de contraceptivos orais (3,7). Tem sido alvo de estudo em associação com a testosterona, de modo a avaliar o potencial deste regime como contraceptivo para os homens (7).

Foi demonstrado que a administração combinada de LNG (500 µg, oral, diariamente) e ET (100 mg, im, semanalmente) apresenta uma eficiência superior na supressão da espermatogénese, relativamente à utilização isolada de ET (7,8,28,29). O mesmo se verifica na administração combinada de implantes subcutâneos de LNG e de testosterona, na qual se constatou uma maior supressão da espermatogénese, comparativamente ao uso isolado de implantes subcutâneos de testosterona (20). Na associação de implantes subcutâneos de LNG com testosterona transdérmica, foi observada uma proporção maior de homens em azoospermia com este regime combinado, em comparação com uso isolado de testosterona transdérmica, mas, no entanto, esta diferença não foi significativa (28,30). Somente com a substituição da testosterona transdérmica por ET injetável na associação mencionada anteriormente é que se obteve um regime altamente eficiente e compatível com um contraceptivo (28,30).

Algumas diferenças foram encontradas na administração de diferentes regimes com LNG em populações distintas. O efeito adicional do LNG oral, quando combinado com UT intramuscular, foi marginal nos homens caucasianos, mas pareceu aumentar a eficácia nos homens chineses, comparativamente ao efeito de UT isolado (8,28). Por outro lado, ao associar implantes subcutâneos de LNG com implantes subcutâneos de testosterona, verificou-se um efeito aditivo do LNG apenas nos homens caucasianos, enquanto a população de homens chineses respondeu igualmente bem, comparativamente à administração isolada de implantes subcutâneos de testosterona (3,8).

Na combinação de implantes subcutâneos MENT e implantes subcutâneos de LNG administrados em diferentes doses, verifica-se um efeito dose-dependente (8). No entanto, ainda não é certo se será possível fabricar implantes que perdurem por um período de tempo suficiente; caso isto não se concretize, seria necessário remover cirurgicamente o implante sempre que o seu efeito contraceptivo já não fosse necessário, tornando esta opção impraticável para a população (8).

#### 3.4.2 Testosterona + Desogestrel

Desogestrel (DSG) é um progestativo sintético com alta atividade progestativa, mas com baixa ação androgénica, cujo metabolito biologicamente ativo é o etonogestrel (ENG), originado por conversão de DSG no fígado (8,21).

Vários autores estudaram diferentes regimes de DSG e testosterona. A administração oral de DSG 300 µg com baixas doses de ET (im) foi alvo de estudo, com o propósito de analisar os efeitos deste regime e determinar se este seria capaz de suprimir a espermatogénese para valores compatíveis com um método contraceptivo eficaz (21,31). Foi possível concluir que esta combinação provoca uma supressão eficaz do eixo hipotálamo-hipófise-gónadas numa população de homens adultos, revelando uma elevada eficácia como contraceptivo, sendo que a combinação ótima, capaz de induzir azoospermia em todos os indivíduos, foi de 300 µg DSG, diariamente, com 50 mg ET, semanalmente (31). Apesar de se ter constatado efeitos no metabolismo lipídico provocados pelo DSG oral, nomeadamente uma redução do colesterol HDL em 20%-25%, a relevância clínica destes dados é pouco clara (21,31). É possível concluir que a combinação de DSG e ET evidencia ser um método contraceptivo masculino promissor e reversível e, por isso, merecedor de mais investigação (31).

A combinação de DSG oral (150 µg ou 300 µg, diariamente, por 24 semanas) e implantes subcutâneos de testosterona (400 mg, no primeiro dia de estudo e à 12<sup>a</sup> semana) foi estudada em duas populações étnicas distintas: em homens caucasianos e em homens chineses. Esta administração conjunta foi capaz de induzir azoospermia em virtualmente todos os homens do grupo que recebeu DSG oral 300 µg, apesar de se ter constatado uma diminuição considerável tanto no HDL-C, como no colesterol total, apenas nos homens caucasianos (8,21,32). Estas alterações no metabolismo lipídico verificaram-se exclusivamente durante o tratamento, tendo ocorrido uma recuperação para níveis basais (pré-tratamento) após a cessação da administração (31). A população de homens chineses não mostrou qualquer alteração significativa destes parâmetros lipídicos durante o estudo (31). Em conclusão, a associação de DSG oral com testosterona, sob a forma de implante subcutâneo de libertação prolongada, provocou uma supressão eficaz da espermatogénese, representando um método contraceptivo promissor (31).

Desenvolveu-se um estudo que analisou a associação de DSG oral (diariamente) com testosterona transdérmica, em penso, visando investigar o efeito desta combinação no eixo reprodutivo hormonal de homens saudáveis (33). Foi possível chegar à conclusão de que este regime era capaz de suprimir este eixo, mas apresentava uma eficácia inferior, relativamente aos regimes injetáveis. Esta diferença poderá ser devido a uma menor capacidade do sistema de administração transdérmico em manter os níveis de testosterona na corrente sanguínea consistentes com os valores alvo, impedindo uma supressão adequada da secreção das gonadotrofinas (33,34). De notar que foram relatadas reações na pele ao penso transdérmico de testosterona (34). Em conclusão, a combinação de DSG oral e testosterona transdérmica, em penso, não parece proporcionar um método contraceptivo hormonal masculino eficaz, evidenciando que a via de administração transdérmica não é a mais favorável para este fim (33,34).

### 3.4.3 Testosterona + Etonogestrel

ENG é o metabolito ativo do DSG, originado através da conversão de DSG no fígado (3,21). ENG é atualmente utilizado como contraceptivo hormonal feminino, administrado sob a forma de implante subcutâneo não-biodegradável (Implanon®) (21).

A associação de implantes subcutâneos de ENG com implantes subcutâneos de testosterona foi objeto de análise, em diferentes estudos (3,8,21). Num estudo realizado

em 2002, os participantes foram distribuídos em 2 grupos, nos quais foi administrada a mesma dose de testosterona, mas doses distintas de ENG (35). Cerca de 93% dos homens que receberam a maior dose de ENG (dois implantes de 68 mg) apresentou uma concentração de espermatozóides inferior a  $1 \times 10^6/\text{mL}$  (na realidade,  $<0.1 \times 10^6/\text{mL}$ ), o que evidencia uma supressão profunda da espermatogénese, estando concomitantemente associada a efeitos secundários insignificantes (3,35). A utilização combinada de implantes subcutâneos de ENG e de testosterona, num estudo distinto de 2004, resultou numa taxa de azoospermia elevada, apesar do tempo necessário para se atingir este limiar ter variado entre 8 e 28 semanas e de um indivíduo ter apresentado uma recuperação parcial da espermatogénese após as 40 semanas (8,21). Para além disso, não se verificou ganho ponderal, alterações na composição corporal e diminuição no colesterol HDL (21).

Subsequentemente, em 2008, foi analisada a formulação de implantes subcutâneos de ENG com injeções de UT (3,8). Aproximadamente 90% dos homens atingiu o limiar de oligospermia severa (definido como  $\leq 1 \times 10^6/\text{mL}$ ) e, apesar de terem sido observados alguns efeitos adversos, nomeadamente ganho ponderal, acne, sudorese e alterações no humor, estes foram ligeiros e bem tolerados (3,8). Embora uma combinação de implantes e injeções seja um regime pouco prático, este estudo apresentou uma elevada taxa de sucesso, fornecendo um método eficaz e reversível na supressão da espermatogénese, ainda que haja espaço para melhoria, particularmente no ajuste de doses e na alteração do meio de administração (8,36).

A combinação de implantes subcutâneos de ENG e testosterona decanoato (TD) injetável foi investigada como potencial contraceptivo hormonal masculino (37). Os participantes foram distribuídos em três grupos, sendo que cada grupo recebeu diferentes doses de TD ou apresentou intervalos de administração da injeção de TD distintos (grupo I: 400 mg TD a cada 4 semanas; grupo II: 400 mg TD a cada 6 semanas; grupo III: 600 mg TD a cada 6 semanas) (37). Todos os grupos receberam a mesma quantidade de implantes subcutâneos de ENG (37). Concentrações de espermatozóides inferiores a  $1 \times 10^6/\text{mL}$  foram atingidas em 90% dos homens no grupo I, 82% no grupo II e 89% no grupo III, o que demonstra que a associação de implantes subcutâneos de ENG com TD injetável apresenta uma eficácia profunda na supressão da espermatogénese, sendo esta superior nos grupos I e III, comparativamente ao grupo II que se traduziu num regime subótimo (37).

### 3.4.4 Testosterona + Enantato de noretisterona

Enantato de Noretisterona (ETNE) é um progestativo de segunda geração com propriedades antiandrogénicas e antiestrogénicas que se encontra disponível como método contraceutivo feminino, sob formulação injetável de longa duração de ação (3). Foram desenvolvidos diferentes estudos com o objetivo de investigar o potencial deste progestativo como método contraceutivo masculino.

Inicialmente, foram estudados os efeitos da administração de uma dose única de ETNE intramuscular, a qual provocou uma supressão rápida e sustentada das gonadotrofinas nos homens e, em geral, traduziu-se num tratamento bem tolerado por todos os voluntários (3,38).

Posteriormente, a combinação de ETNE e UT foi objeto de investigação por diferentes autores (39). Kamischke, et al., avaliaram a combinação de UT intramuscular e ETNE intramuscular ou oral, o que resultou numa elevada taxa de homens no limiar de azoospermia com todos os regimes testados (86% ou mais) (3,28,39). Meriggiola, et al., administraram injeções de ETNE 200 mg com UT 1000 mg a diferentes grupos de voluntários, com intervalos de tempo distintos, com o objetivo de encontrar o intervalo ótimo na supressão das gonadotrofinas e conseqüentemente, da espermatogénese (40). Foi possível concluir que o intervalo ideal seria de 8 semanas, estando associado a uma taxa de azoospermia de 90% (3,39,40). Já Qoubaitary, et al., descreveram resultados heterogéneos, mas limitados, perante a administração de diferentes doses de UT com ou sem ETNE, sendo que a taxa de azoospermia variou entre 30% a 70% (39). A OMS em conjunto com a *Contraceptive Research and Development Program* (CONRAD) realizaram um estudo multinacional, onde foi testado a combinação de UT e ETNE (3,14). No entanto, este estudo teve de ser terminado antes do tempo planeado, devido ao surgimento de mais efeitos adversos do que aqueles que estavam previstos, nomeadamente depressão, alterações do humor e da libido, entre outros, o que gerou algumas preocupações em relação à produção deste regime e ao seu potencial como contraceutivo (3). Apesar disto, relatórios elaborados inicialmente relatam uma eficácia elevada da combinação de UT e ETNE como contraceutivo, fornecendo mais evidência sobre a capacidade de um progestativo em conjunto com um androgénio alcançarem uma supressão da espermatogénese para níveis muito baixos, o que é consistente com estudos anteriores (3,14). Por fim, um estudo de eficácia administrou injeções intramusculares ETNE 200 mg em combinação com UT 1000 mg, a cada 8 semanas (1,41). Dos participantes que concluíram a fase de supressão, 95,9% alcançaram uma concentração de espermatozóides inferior a  $1 \times 10^6$ /mL, em 24 semanas, tal como está

assinalado na tabela 1 (1,41). Não obstante, este estudo também foi terminado prematuramente, considerando alguns efeitos adversos observados, particularmente as alterações do humor, incluindo um suicídio e uma tentativa de suicídio (1). Apesar das adversidades, o método foi bem aceite pelos casais, sendo que mais de 74% dos homens e 80% das mulheres mostraram-se satisfeitos com o tratamento (1).

### 3.4.5 Testosterona + Acetato de medroxiprogesterona

O acetato de medroxiprogesterona depot (AMD), sob forma de administração intramuscular, consiste num progestativo de longa duração de ação, atualmente utilizada como método contraceptivo hormonal feminino, apresentando uma taxa de eficácia de 97% na prevenção da gravidez (3).

Um estudo de eficácia australiano utilizou implantes subcutâneos de testosterona, a cada 4-6 meses, em conjunto com AMD 300 mg intramuscular, a cada 3 meses, sendo esta dose de AMD igual à que se utiliza como método contraceptivo feminino (3,42). Como se pode ver na tabela 1, em 94% dos homens que participaram, a produção de espermatozóides diminuiu para  $< 1 \times 10^6/\text{mL}$  e não ocorreu nenhuma gravidez durante o tratamento (1,3,42). Não foram observados efeitos adversos severos, no entanto, a taxa de descontinuação do tratamento foi elevada (quase 50%) e, tanto o início da supressão, como a recuperação da espermatogénese, foram relativamente lentas (7,8,20). Outro estudo testou a administração de injeções de UT com ou sem AMD, constatando que a adição de AMD provoca um aumento da taxa de azoospermia ou oligospermia severa para 100% dos homens (3,39). A testosterona transdérmica, sob a forma de gel, foi testada em combinação com AMD intramuscular, o que resultou numa supressão da espermatogénese para oligospermia severa (definida como  $\leq 1 \times 10^6/\text{mL}$ ) em 90% dos homens (43). Não foram reportados efeitos adversos severos nos três estudos mencionados (3). É possível concluir que a adição de AMD à testosterona confere uma combinação contraceptiva masculina potente, com uma duração de ação mais longa, e efetiva, associada a poucos efeitos adversos (3).

Um estudo de eficácia, utilizou a associação de acetato de medroxiprogesterona oral (AMO), na dose de 20 mg/dia, com testosterona transdérmica, sob a forma de gel (1,44). Tal como descrito na tabela 1, verificou-se uma elevada eficácia contraceptiva, com 93% dos homens a atingirem um limiar de espermatozóides de  $< 1 \times 10^6/\text{mL}$ , após 6 meses de tratamento (1,44). Ocorreu apenas uma gravidez e não foram reportados efeitos adversos androgénicos notáveis (1).

### 3.4.6 Testosterona + Nestorona

Acetato de segesterona (ASG), comumente conhecido pelo nome de marca Nestorone®, é um progestativo potente, derivada da 19NT, sem atividade estrogénica, androgénica ou glicocorticóide, o que faz com que esteja associado a efeitos adversos mínimos (1,3,5,45). Este progestativo provoca uma inibição significativa tanto das gonadotrofinas, por um mecanismo de *feedback* negativo, como também da produção de testosterona local, por um mecanismo de inibição direta, nos testículos (3,5). Em combinação com etinilestradiol, ASG está aprovado como contraceutivo feminino, sob a forma de anel vaginal (Annovera®), mas ainda não está comercializado em Portugal (1).

Um estudo inicial utilizou uma combinação de testosterona e ASG, ambas de administração transdérmica, sob a forma de gel, aplicadas durante 20 dias, demonstrando uma supressão eficaz das gonadotrofinas, sem efeitos adversos importantes (1,45).

A associação de gel ASG com gel de testosterona foi comparada com a utilização isolada de gel de testosterona, observando-se uma percentagem de homens com uma supressão da espermatogénese para  $<1 \times 10^6$ /mL substancialmente maior no grupo do regime combinado (quase 89%), comparativamente ao grupo no qual foi administrado apenas o gel de testosterona (23%) (1,4,5,14,45). O regime foi bem tolerado e a maioria dos participantes mostrou-se satisfeita, salientando que usariam esta combinação, caso estivesse disponível no mercado (3,10,45).

Encontra-se sob desenvolvimento um único gel, contendo nestorona e testosterona, de autoadministração diária, que poderá vir a ser uma opção viável como método contraceutivo hormonal masculino (3,7,14).

### 3.4.7 Testosterona + Acetato de ciproterona

Acetato de ciproterona (AC) é um progestativo com atividade antiandrogénica potente (3,10). É utilizado como método contraceutivo feminino, quando combinado com etinilestradiol em baixa dose, e está aprovado para tratamento do cancro da próstata, na Europa (3).

Primeiramente, foi testada a combinação de AC oral e ET intramuscular, da qual resultou uma supressão rápida e profunda da espermatogénese (3,4,46). No entanto,

este regime implicaria injeções semanais de ET, o que o torna inadequado (3). Subsequentemente, AC oral foi combinada com UT im, o que provocou uma supressão da espermatogénese para azoospermia ou oligospermia severa em 100% dos homens (3,7). Apesar dos resultados serem promissores, AC não se encontra atualmente disponível para investigação (7).

### **3.5. Antagonistas da hormona libertadora de gonadotrofinas**

Apesar das combinações de progestativos e testosterona revelarem uma eficácia notável, a persistência da espermatogénese é um problema numa pequena percentagem de homens (7). Uma hipótese explicativa apoia-se num potencial mecanismo de evasão da supressão completa, através de uma produção persistente de gonadotrofinas, em níveis muito baixos, inferiores ao limiar de deteção pelos métodos laboratoriais (3,7). De forma a contornar a ocorrência deste fenómeno e, conseqüentemente, do *rebound* de esperma, os antagonistas da GnRH têm sido avaliados como adjuvantes de regimes hormonais na contraceção masculina (1).

Os antagonistas da GnRH competem com a GnRH endógena, mas não ativam os recetores hipofisários, inibindo assim a produção de FSH e LH (27). Por outro lado, os agonistas da GnRH têm efeitos semelhantes na supressão das gonadotrofinas, mas induzem um pico inicial na produção destas, impedindo uma supressão da espermatogénese eficaz (3). Tal como os progestativos, os antagonistas da GnRH têm um efeito sinérgico, quando combinados com a testosterona, na inibição da espermatogénese (27).

Várias combinações de androgénios com antagonistas da GnRH, como NaI-Glu, acilina, cetrorelix e degarelix, têm sido alvo de estudo (27). A combinação de injeções subcutâneas diárias de NaI-Glu e injeções intramusculares semanais de ET não demonstrou aumentar a eficácia na supressão da espermatogénese (3,27). Contudo, esta combinação revelou ser eficaz como regime de indução, com injeções intramusculares semanais de ET como agente de manutenção (7,27). Ao contrário do NaI-Glu, a associação de cetrorelix (injeções subcutâneas diárias) com o androgénio 19NT (injeções intramusculares a cada 3 semanas) demonstrou ser eficaz como regime de indução de azoospermia, mas, após a descontinuação do cetrorelix, o androgénio não foi capaz de manter a supressão da espermatogénese (3,27). Tanto o NaI-Glu, como o cetrorelix, agonistas da GnRH com um tempo de ação curto, necessitam de injeções

subcutâneas diárias, o que não é exequível como método contraceptivo a longo prazo (2,7).

Acilina é um antagonista da GnRH de ação mais longa, suprimindo as gonadotrofinas até 2 semanas, após uma única injeção subcutânea, tratando-se de uma opção mais praticável como método contraceptivo (3,7). Porém, a adição de acilina ao regime combinado de testosterona transdérmica em gel e DMPA intramuscular não aumentou a rapidez ou a eficácia da supressão da espermatogénese (43). Outro antagonista da GnRH de longa duração de ação, o degarelix, utilizado no tratamento do cancro da próstata, mostrou ser capaz de suprimir rapidamente a espermatogénese para níveis de castração, em cerca de 1-3 dias, sob administração subcutânea na formulação depot, a cada 28 dias (3). No entanto, o degarelix ainda não foi testado como um possível adjuvante dos androgénios, como eventual contraceptivo masculino (3).

Os antagonistas da GnRH estão disponíveis exclusivamente sob a forma de formulações parenterais, o que determina a necessidade de várias administrações, via injetável ou através de infusões, o que, conseqüentemente, apresenta implicações nos custos e na sua praticabilidade (9). Têm sido desenvolvidos outros agentes, incluindo preparações injetáveis e implantes com uma duração de ação mais longa, assim como formulações orais (3). Novos antagonistas da GnRH orais, disponíveis para o tratamento da endometriose, poderão possuir um papel relevante como contraceptivo, no futuro (9).

### **3.6. Inibidores da síntese intratesticular de testosterona**

Um dos mecanismos propostos para explicar a supressão incompleta da espermatogénese que ocorre em alguns homens é baseado numa produção persistente de testosterona intratesticular, ainda que ocorra uma supressão máxima das gonadotrofinas (3). De facto, estudos efetuados em ratos desprovidos de recetores LH sugerem que a produção de androgénios independente de LH é suficiente para assegurar a espermatogénese e que a administração de testosterona exógena, em doses suficientes para suprimir as gonadotrofinas nestes animais, mostrou ativar simultaneamente a espermatogénese (3). Apesar de estes achados ainda não terem sido reproduzidos em humanos, foi demonstrada uma diminuição mais acentuada da produção de testosterona intratesticular ao adicionar um inibidor da síntese de esteróides, o cetoconazole, comparativamente ao uso isolado de um antagonista da GnRH (3,47).

Substâncias inibidoras do CYP17A1, como a abiraterona, foram recentemente desenvolvidas para o tratamento do cancro da próstata resistente à castração, sendo capazes de reduzir ainda mais a produção de testosterona (3). Ainda que os inibidores do CYP17A1 atuais diminuam concomitantemente o cortisol sérico, um efeito adverso inaceitável para um contraceptivo, encontram-se atualmente sob desenvolvimento, para o tratamento do cancro da próstata, inibidores com uma maior seletividade por enzimas das últimas etapas da via de síntese de androgénios, com um menor efeito inibitório mineralocorticóide (3). Se estes agentes evidenciarem efetivamente esta seletividade in vivo, poderão ser igualmente úteis na contraceção hormonal masculina, se utilizados em combinação com androgénios exógenos (3).

Na tabela 1 estão assinalados os estudos de eficácia já efetuados, no âmbito da contraceção hormonal masculina, que pretenderam avaliar a eficácia contraceptiva de diferentes regimes hormonais.

Tabela 1 – Estudos de eficácia de contraceção hormonal masculina (adaptado de Thirumalai A, Page ST (1)).

Regime	Objetivo do limiar de espermatozóides	% de indivíduos que atingiram o limiar, entre os que concluíram a fase de supressão	Número de gravidezes
ET 200 mg/semana (13)	0	70%	1
ET 200 mg/semana (15)	≤3 milhões/mL	97,8%	4
UT 1000mg + 500 mg/mês (17)	<3 milhões/mL	97,1%	1
UT 1000mg + 500 mg/mês (18)	≤1 milhão/mL	95,2%	9
Implantes subcutâneos de Testosterona 800 mg ou 1200 mg/4 meses (23)	<1 milhão/mL	72%	0
ETNE 200 mg/8 semanas + UT 1000 mg (41)	<1 milhão/mL	95,9%	4
AMD 300 mg/3 meses + Implantes subcutâneos de Testosterona 4-6 meses (42)	<1 milhão/mL	94%	0
AMO 20 mg/dia + Gel testosterona 50-125 mg/dia (44)	≤1 milhão/mL	93%	1

### **3.7. Potenciais benefícios e riscos da contraceção hormonal masculina**

Embora seja difícil prever com precisão os verdadeiros riscos e benefícios para os homens decorrentes de uma contraceção hormonal a longo-prazo, uma vez que ainda não foi aprovada nenhuma opção contraceptiva por agências reguladoras, como a *United States Food and Drug Administration* e a Agência Europeia de Medicamentos, os potenciais riscos e benefícios podem ser depreendidos do conhecimento atual em relação à terapêutica de reposição hormonal de longo-prazo em homens e a partir de ensaios clínicos realizados (1,11).

#### **3.7.1 Benefícios**

A terapêutica de reposição hormonal com testosterona em homens com hipogonadismo aumenta significativamente a massa corporal magra e diminui a massa gorda e, em homens saudáveis, sob um regime contraceptivo utilizando apenas testosterona, verifica-se um efeito semelhante (11,48). Estes efeitos benéficos na composição corporal parecem ser parcialmente atenuados com a inclusão de um agente progestativo, o LNG oral, cuja administração combinada com injeções de ET mostrou gerar um aumento da massa corporal magra, sem qualquer efeito na massa gorda, em contraste com a diminuição da massa gorda observada com a utilização isolada de ET. (11,48,49). Adicionalmente, doses suprafisiológicas de testosterona provocam um efeito dose-dependente no aumento da massa muscular e, conseqüentemente, da força muscular, em homens jovens eugonadotróficos e saudáveis, sendo estes ganhos favorecidos pelo exercício físico de resistência (48).

O efeito da testosterona na composição corporal é um dos benefícios da contraceção hormonal masculina. No entanto, são poucos os ensaios clínicos com duração suficiente que incluíram a composição corporal como *endpoint* secundário (48).

A terapêutica de reposição de testosterona por mais de 36 meses, em homens com hipogonadismo, causou um aumento gradual, mas progressivo, da densidade mineral óssea, mais acentuado na coluna e anca (48). Da mesma forma, a utilização de terapêutica de reposição de testosterona por até 16 anos, em homens com hipogonadismo, mostrou aumentar significativamente a densidade mineral óssea, constatando-se o maior aumento durante o primeiro ano de tratamento (11,48). A administração de ET, na dose de 200 mg/semana, promoveu um aumento de osteocalcina (marcador de formação óssea) e da densidade mineral óssea em homens

jovens e saudáveis que participaram num estudo referente a contraceptivos (11,48). No entanto, os efeitos a longo-prazo na saúde óssea de homens saudáveis e os efeitos de um regime contraceptivo combinado de testosterona e um progestativo ainda são desconhecidos, sendo fundamental aguardar a realização de mais estudos (11,48). É especialmente importante efetuar medições da densidade mineral óssea quando são utilizados androgénios não-aromáticos, uma vez que a massa óssea é dependente de estrogénios, tanto na mulher, como no homem (48).

### 3.7.2 Riscos e efeitos adversos

A avaliação dos riscos de um regime contraceptivo hormonal masculino pode ser um desafio, tanto pela duração limitada dos estudos disponíveis, como também pela falta de um grupo de controlo na maioria dos estudos (11). Para além disso, existe uma ampla variedade de efeitos adversos e, enquanto alguns são efeitos conhecidos dos androgénios, outros são inespecíficos e não relacionados com o esteróide administrado ou relativos ao agente progestativo utilizado (11,48).

Regimes de testosterona em doses suprafisiológicas estão associados a efeitos adversos androgénicos, mas são incertos os efeitos a longo prazo da exposição a altas doses de androgénio, que podem incluir um aumento do risco de alguns cancros e/ou doenças cardiovasculares (1). Em ensaios clínicos que testaram regimes de testosterona, os efeitos adversos mais comuns foram os relacionados com a alta dose de testosterona administrada, nomeadamente o aparecimento de acne, alteração da libido, sudorese noturna, ganho ponderal, diminuição do colesterol HDL, aumento do hematócrito e da hemoglobina, alteração de humor e distúrbios respiratórios do sono, entre outros (5,14). Estes efeitos adversos são dependentes da dose e via de administração da testosterona (14). Num ensaio clínico, utilizando doses suprafisiológicas de ET (200 mg/semana), os efeitos adversos incluíram dor no sítio da injeção, acne, ganho ponderal, fadiga e alterações de humor, incluindo agressividade, levando à descontinuação deste regime por 5,5%, 3,3%, 0,7%, 0,3% e 1,4% dos homens, respetivamente (14). Também ocorreu alteração da libido (aumento ou diminuição) e alterações do sono, numa pequena proporção de homens (14). No maior estudo relativo à contraceção hormonal masculina, onde foram administradas injeções de UT mensais durante 30 meses em mais de 1000 homens, os efeitos adversos mais comumente reportados foram dor no sítio da injeção (3,9%), acne (7,4%), tosse após a injeção (2,1%) e alterações do humor ou do comportamento (< 1%) (11,14).

A combinação de testosterona e progestativos, possibilita uma redução da dose de testosterona administrada, minimizando os efeitos adversos androgénicos (5). Ao utilizar estes regimes combinados, verifica-se a ocorrência de efeitos adversos relacionados com o tipo de progestativo administrado (1,5). Progestativos derivados da nortestosterona, cuja atividade androgénica é preservada, provocam mais frequentemente efeitos adversos equivalentes a um androgénio, incluindo ganho ponderal, acne ou diminuição do colesterol HDL (5).

A administração conjunta de implantes subcutâneos de testosterona com AMD gerou uma descontinuação do tratamento por parte dos participantes, primariamente devido a problemas relacionados com os implantes, como extrusão, dor, deficiência de androgénio devido a uma libertação irregular de testosterona, flutuações de humor, ou por razões pessoais, não relacionadas com o estudo (14). Num estudo de eficácia mais recente, que combinou UT 1000mg com ETNE 200mg, administradas a cada 8 semanas, ocorreram efeitos adversos em 320 dos participantes, os quais motivaram o término do estudo prematuramente, incluindo os seguintes: acne, dor no local da injeção, aumento ou diminuição da libido, alterações do humor, como flutuações do humor e depressão, agressividade e hostilidade e dor músculo-esquelética (14). Nestes estudos, as alterações da função sexual ou do humor não foram monitorizadas prospectivamente e não houve um grupo placebo (14). De notar que nos estudos em que a função sexual e o humor foram monitorizados prospectivamente, mediante a elaboração de um diário, não foram identificadas mudanças significativas na função sexual (14).

No ensaio clínico que comparou o regime combinado de injeções de UT e implantes subcutâneos de ENG com placebo, as taxas no grupo sob o tratamento foram significativamente superiores às do grupo placebo, no que concerne à ocorrência de acne (26% vs 10%), ganho ponderal (24% vs 10%) e alterações da libido (13% vs 0%) e sudorese noturna (27% vs 8%), mas a proporção de homens com alterações de humor foi semelhante nos dois grupos (19% vs 10%) (11,36). É interessante notar que os efeitos adversos reportados por 93% dos homens sob tratamento com o regime combinado também foram reportados por 81% dos homens sob tratamento com placebo (5). Outros efeitos associados ao tratamento foram a diminuição do colesterol total, HDL e LDL, com aumento do rácio colesterol total/HDL (5). Embora este ensaio clínico controlado por placebo tenha sido metodologicamente preciso, um regime distinto ou uma administração mais prolongada poderão provocar efeitos adversos diferentes e, por este motivo, a monitorização pós-comercialização deve ser incentivada (5).

O potencial impacto dos contraceptivos hormonais masculinos no metabolismo e no risco cardiovascular é motivo de preocupação, quando se considera o tratamento a longo-prazo em homens saudáveis (11,49). A administração de testosterona, no contexto de hipogonadismo, aparenta provocar uma pequena redução do colesterol HDL, mas o significado clínico deste impacto nos lípidos, no que diz respeito ao potencial aumento do risco cardiovascular, permanece pouco claro (5,11). Não é possível determinar com precisão o risco cardiovascular a partir de marcadores (ganho ponderal, alterações na composição corporal ou níveis séricos de lipoproteínas), em estudos relativamente curtos (49). Dados adicionais provenientes de estudos de maior duração serão certamente úteis (49). Dados conflituosos reportam tanto uma taxa de mortalidade por causas cardiovasculares elevada em homens com baixa testosterona sérica, como também taxas significativamente altas de eventos cardiovasculares em homens sob tratamento com testosterona (11). As implicações desta informação, recolhida em populações de homens que provavelmente não iram utilizar terapia contraceptiva a longo-prazo, são difíceis de aplicar em homens jovens saudáveis, sublinhando a necessidade de estudos adicionais acerca dos efeitos cardiovasculares dos contraceptivos hormonais masculinos (11).

O volume testicular diminui cerca de 4-5 mL em consequência da utilização de testosterona como contraceptivo, devido ao efeito da supressão das gonadotrofinas no volume dos túbulos seminíferos e das células de Leydig (11). Uma vez que todos os homens sob tratamento com regimes contraceptivos recuperam o normal volume do ejaculado de esperma após descontinuar o contraceptivo, apesar do tempo de recuperação exato variar entre indivíduos e depender da hormona utilizada, é exetável que o volume testicular também retome o seu valor basal (11).

A eritrocitose, um efeito adverso conhecido da terapia com testosterona em homens com hipogonadismo, aparenta ser dose-dependente e afeta cada homem de maneira diferente, consoante a sua idade, mas não tem sido um efeito adverso frequentemente reportado nos ensaios clínicos de contraceptivos (11).

O potencial risco da terapia contraceptiva no crescimento da próstata e no desenvolvimento de cancro da próstata permanece por determinar (11). Uma extensa metanálise a respeito da terapia com testosterona com uma duração de até 3 anos, não demonstrou qualquer aumento de efeitos adversos prostáticos (11). Não foram detetadas mudanças no volume prostático nos estudos onde decorreu uma monitorização da próstata, através da ecografia e do exame retal digital (5). Em estudos

realizados em homens saudáveis, a administração de testosterona exógena não provocou um aumento dos níveis do antígeno específico da próstata (PSA) (5,48). Porém, o potencial impacto de um regime contraceptivo na saúde da próstata durante um período de tempo mais prolongado ainda não foi estudado (11).

Em síntese, o desenvolvimento de regimes contraceptivos hormonais masculinos tem progredido significativamente durante as últimas três décadas, mas tanto os riscos e benefícios existentes a longo-prazo, como as considerações relativas à segurança dos regimes, apenas poderão ser avaliadas em estudos pós-marketing de larga escala, após ficarem disponíveis formulações contraceptivas hormonais específicas e efetivas para os homens (48). No final, a decisão quanto à utilização de agentes contraceptivos hormonais masculinos é provável que advenha de uma análise informada do risco-benefício entre os indivíduos e os profissionais de saúde, à semelhança do que acontece atualmente na prescrição de contraceptivos hormonais para as mulheres (49).

### **3.8. Fatores que influenciam a supressão da espermatogénese**

O efeito da etnicidade no grau de supressão da espermatogénese é mais evidente quando é utilizado um regime de androgénio isolado (50). Injeções semanais de ET resultaram em azoospermia em 91% dos homens chineses, comparativamente a uma taxa de azoospermia de 60% nos homens não-asiáticos, maioritariamente de origem europeia (50). Após ser atingido o limiar de azoospermia, o número de homens que permaneceu azoospérmico, de forma persistente, foi superior na população de homens do leste asiático, por comparação à população de homens de outras origens (95% e 68%, respetivamente) (50). Assim, em homens caucasianos a administração isolada de testosterona não foi capaz de garantir uma contraceção eficaz, ao contrário do que se verifica na população chinesa (5). A razão para estas diferenças étnicas observadas não é conhecida, mas têm sido propostos vários mecanismos (14). Existem diferenças na histomorfologia testicular e no metabolismo da testosterona entre homens do leste asiático e homens caucasianos (14). No entanto, não é claro se estas diferenças contribuem de forma significativa para os vários graus de supressão da espermatogénese observados em resposta à contraceção hormonal masculina (14).

Foi realizada uma análise de 1756 homens saudáveis (1108 caucasianos, 581 do leste asiático e 67 de outras etnicidades), sob tratamento com um regime contraceptivo hormonal utilizando ou androgénio isolado (ésteres de testosterona injetáveis ou

implantes subcutâneos de testosterona), ou uma combinação de androgénio e progestativo, incluindo AMD, LNG, DSG e ENG, via oral, injetável ou implantável (50). Foi demonstrado que os fatores independentes que mais fortemente influenciam a probabilidade de supressão da espermatogénese são a etnicidade e o uso de um progestativo como parte do regime (tabela 2) (50). Esta observação pode ser ilustrada nas seguintes taxas de supressão da produção de espermatozóides para  $<1 \times 10^6/\text{mL}$ : 1) até 80% dos homens caucasianos, quando tratados somente com androgénios, em contraste com uma maior proporção de homens do leste asiático (até 90%); 2) ao adicionar um progestativo, a percentagem de homens caucasianos aumenta para mais de 90% e para quase 100% na população de homens do leste asiático (50). Adicionalmente, a dose de testosterona administrada poderá modular a extensão da supressão da espermatogénese, observando-se uma proporção maior de homens com uma supressão incompleta da espermatogénese, quando a dose total de testosterona administrada é elevada (tabela 2) (5). Mesmo após otimização do tratamento e da dose, os regimes contraceptivos apresentam alguma variabilidade na extensão da espermatogénese, dependendo do índice de massa corporal (IMC) e da contagem inicial de espermatozóides, mas o efeito destes fatores ainda não é totalmente compreendido (5).

O mesmo estudo examinou também os fatores independentes que predizem uma taxa de supressão da espermatogénese mais rápida (tabela 2) (50). Destes fatores, destacam-se a utilização concomitante de um progestativo e a etnicidade caucasiana (50). Assim sendo, é possível concluir que os homens caucasianos apresentam inicialmente uma taxa mais rápida da supressão da espermatogénese, apesar de, em última análise, a proporção de homens caucasianos com supressão da espermatogénese ser inferior, quando comparada com homens asiáticos (14,50). Dados sugerem que um regime contraceptivo utilizando apenas testosterona é improvável de ser aplicado universalmente, uma vez que a supressão da produção de espermatozóides para concentrações consistentes com contraceção eficaz ( $<1 \times 10^6/\text{mL}$ ) pode não ocorrer em todos os homens atempadamente (50). Por outro lado, a associação de um progestativo com testosterona aparenta ser uma combinação contraceptiva promissora, quase duplicando tanto a taxa, como a extensão da supressão da espermatogénese (5,50). No entanto, é desconhecido se um determinado progestativo é superior a outro na supressão da espermatogénese, devido à escassez de estudos disponíveis em humanos que visem analisar esta questão, apesar de provavelmente haver uma diferença consoante o progestativo utilizado, derivada das propriedades específicas de cada um (50). Outro fator independente que influencia a velocidade da supressão da

espermatogénese é o nível basal de testosterona endógena, observando-se uma supressão mais lenta, quando este nível é elevado (tabela 2) (5).

### **3.9. Fatores que influenciam a reversibilidade da espermatogénese**

Os regimes contraceptivos hormonais masculinos têm mostrado uma reversibilidade completa num período de tempo previsível (5). Diferentes fatores, incluindo a etnicidade, podem influenciar a velocidade, mas não a extensão, da recuperação da espermatogénese, após a cessação do tratamento em homens saudáveis (tabela 2) (5,50). Por outras palavras, todos os homens saudáveis irão eventualmente recuperar a produção de espermatozóides independentemente da sua etnicidade, contudo, esta recuperação é mais rápida em homens de origem asiática e sempre que estiverem presentes certos fatores independentes descritos na tabela 2 (5,50). A ausência de recuperação da espermatogénese foi apenas reportada duas vezes em homens diagnosticados com outras causas de esterilidade, como epididimite e distrofia muscular miotónica (5).

Num ensaio clínico onde participaram 1549 homens saudáveis (965 caucasianos, 535 do leste asiático e 49 de outras etnicidades), tratados com androgénio isoladamente ou com uma combinação de androgénio e progestativo, como contraceptivos hormonais masculinos, foi demonstrado que a recuperação da espermatogénese consistente com a fertilidade normal masculina é uma expectativa realista para todos os homens, após o término do tratamento (50). De acordo com modelos probabilísticos, mais de 90% dos homens deverão apresentar uma recuperação da produção de espermatozóides compatível com a fertilidade normal masculina aos 12 meses, cerca de 96% aos 16 meses e 100% aos 24 meses, independentemente da etnicidade (50). Estes dados estão ilustrados nas taxas de recuperação observadas nos 1549 homens, independentemente do tipo de tratamento utilizado (50). Isto significa que a reversibilidade não é afetada, quer seja incluído ou não um progestativo no regime administrado (50).

A falta de ensaios clínicos com uma duração superior a 18 meses e o número limitado de homens de origem africana ou hispânica são aspetos a considerar (50). A realização de estudos com uma maior duração e em populações com uma maior diversidade étnica torna-se indispensável (50). Uma vez que todos os homens saudáveis recuperam a produção de espermatozóides, para concentrações consistentes com a fertilidade

normal masculina, após cessação do tratamento, será imprescindível continuar com todos os esforços que visam desenvolver um método de contraceção reversível e eficaz.

Tabela 2 – Preditores independentes da supressão da espermatogénese e da rapidez de supressão e recuperação da espermatogénese (adaptado de Ilani *et al.* (50)).

Preditores independentes da eventual supressão da produção de espermatozóides, durante a utilização de contraceção hormonal masculina

- Raça asiática
- Utilização concomitante de um progestativo
- Baixo índice de massa corporal
- Baixa dose de testosterona

Preditores independentes de uma supressão da produção de espermatozóides mais rápida

- Raça caucasiana
- Idade mais jovem
- Utilização concomitante de um progestativo
- Tratamento de curta duração
- Níveis basais baixos de espermatozóides
- Níveis basais baixos de testosterona sérica
- Preparações de testosterona depot

Preditores independentes de uma recuperação da espermatogénese mais rápida, após cessação da contraceção hormonal masculina

- Raça asiática
- Idade avançada
- Tratamento de curta duração
- Níveis basais altos de espermatozóides
- Supressão inicial rápida da produção de espermatozóides
- Níveis basais baixos de LH sérica
- Preparações de testosterona de curta ação

### **3.10. Aceitabilidade e impacto no planeamento familiar**

É um desafio avaliar com precisão a aceitabilidade de um contraceptivo hormonal masculino sem que este, ou um produto semelhante, esteja disponível no mercado (1,2). Diferentes estudos têm analisado a aceitabilidade hipotética dos diversos regimes contraceptivos, isto é, antes do seu uso, e a maioria dos ensaios clínicos, envolvendo uma combinação variada de hormonas e vias de administração, tem avaliado a satisfação do indivíduo enquanto utilizador do regime em questão e, por vezes, a satisfação do respetivo parceiro, durante e após o ensaio clínico (51).

De acordo com uma investigação multinacional realizada em Edimburgo, Hong Kong, Xangai e na Cidade do Cabo, com vista a determinar a atitude dos homens perante novos métodos contraceptivos, a maioria dos homens manifestou uma posição positiva (52). De um modo geral, uma potencial pílula contraceptiva masculina revelou ser mais aceite do que um regime injetável, com 44% a 83% dos homens a afirmar que a utilizariam (52). Já os implantes subcutâneos de longa duração de ação revelaram ser a forma de administração menos preferida, exceto em Xangai (52). A familiaridade com os métodos contraceptivos femininos equivalentes pareceu influenciar a aceitabilidade dos análogos masculinos, tanto orais como injetáveis (52). Hong Kong revelou ser o único centro onde um método masculino (preservativo) era o mais utilizado, mas, apesar destes homens considerarem que o preservativo apresentava uma elevada conveniência, eram os últimos a acreditar que este método fosse capaz de fornecer uma proteção eficaz contra a gravidez, comparativamente aos restantes centros, e os menos entusiastas perante novos métodos contraceptivos masculinos (52). Assim, a aceitabilidade de potenciais métodos contraceptivos hormonais masculinos foi elevada em alguns grupos, mas mostrou uma grande variabilidade, apontando alguns fatores determinantes, nomeadamente a cultura e uso atual de contraceptivos (52). Num estudo mais recente envolvendo homens australianos, 24,6% reportou que provavelmente/certamente não utilizaria contraceção hormonal masculina, enquanto 75,4% talvez/provavelmente/certamente experimentaria esse tipo contraceção, caso estivesse disponível no mercado (20). Por fim, apesar do interesse, por parte de homens de vários países, na utilização de novos métodos hormonais masculinos, é importante sublinhar que estas respostas positivas são baseadas em regimes hipotéticos e não na sua utilização (1,2).

Dados obtidos a partir de participantes de ensaios clínicos poderão ser mais informativos, uma vez que estes homens têm uma experiência direta com os regimes hormonais envolvidos (1). Estes dados são positivos, com 50% a 75% dos homens

dispostos a utilizar o produto se este estivesse disponível no mercado, considerando uma variedade de vias de administração, incluindo gel transdérmico e injeções (1). No entanto, a informação recolhida em ensaios clínicos provavelmente não será muito representativa da potencial aceitabilidade de um método contraceptivo por parte da população geral (1,51). Isto porque os indivíduos que participam num ensaio clínico são voluntários e, por isso, estão mais motivados, o que poderá condicionar a aceitabilidade dos métodos contraceptivos em estudo (1). Para além disso, os participantes contam com cuidados especialmente dedicados e rigorosos que contrastam com os cuidados típicos de um serviço de saúde padrão (51). De realçar que os instrumentos utilizados para medir a aceitabilidade (questionários após uma entrevista de seguimento), são muitas vezes simplistas e a formulação das questões por vezes induz a própria resposta (51). Não obstante, os ensaios clínicos identificam particularidades específicas de cada método e os efeitos adversos associados ao seu uso, o que poderá influenciar a sua aceitabilidade (51).

Uma vez que a falha contraceptiva tem mais implicações para as mulheres, importa também avaliar a aceitabilidade dos métodos contraceptivos hormonais masculinos, por parte destas (20). Com o objetivo de determinar se as mulheres confiarão ou não nos seus parceiros, relativamente ao uso de um método contraceptivo hormonal masculino, foi realizada uma análise de quase 2000 mulheres a frequentar clínicas de planeamento familiar na Escócia, África do Sul e China (53). Em todos os centros, mais de 65% das mulheres acreditava que a responsabilidade contraceptiva recaía em demasia sobre as mulheres (53). Apenas 13% do total de mulheres não achou que a contraceção hormonal masculina fosse uma boa ideia e só 2% do total não confiaria nos seus parceiros, no que toca à sua utilização (53). Este estudo sugere que um método contraceptivo hormonal para os homens seria extremamente popular entre as mulheres e que muitas delas, independentemente da sua cultura, confiarão nos seus parceiros no que diz respeito ao seu uso, acreditando que estes possam vir a desempenhar um papel mais ativo na responsabilidade contraceptiva (20,53).

Considerando as altas taxas de gravidezes não desejadas e a necessidade não atendida de contraceção em muitas regiões do mundo, um estudo recente avaliou o potencial impacto da introdução de métodos contraceptivos masculinos novos, eficazes e reversíveis no número de gravidezes não desejadas nos Estados Unidos da América (EUA), África do Sul e Nigéria (54). Foram comparados os atuais métodos contraceptivos existentes em cada país com potenciais novos métodos de contraceção masculina, a fim de estimar o impacto na prevenção de gravidezes não desejadas (54).

Os resultados indicam que a introdução destes novos métodos contraceptivos poderia diminuir a percentagem de gravidezes não desejadas em 3,5% a 5,2% nos EUA, em 3,2% a 5% na África do Sul e em 30,4% a 38% na Nigéria (54). Dados demonstram que o aumento de métodos contraceptivos disponíveis reforça o seu uso, entre as mulheres, o que poderá igualmente ser verdade para os homens (54). Em conclusão, esta análise sugere que novos métodos contraceptivos poderão desempenhar um papel significativo na prevenção de gravidezes não desejadas, em diferentes contextos, observando-se um impacto especialmente considerável em populações onde o atual uso de contraceptivos é reduzido (54). A compreensão do impacto da contraceção masculina é particularmente relevante em comunidades marginalizadas e subdesenvolvidas, onde as consequências da ocorrência de gravidezes não desejadas serão as maiores (2). É importante sublinhar que a escassez de modelos estatísticos capazes de depreender a participação masculina e feminina na contraceção consiste numa limitação importante deste estudo (54).

Uma investigação mais aprofundada a respeito do potencial impacto e aceitabilidade de novos contraceptivos masculinos poderá contribuir para a atrair o interesse da indústria farmacêutica, por forma a acelerar o desenvolvimento de anticoncepcionais masculinos e torná-los disponíveis no mercado (2).

## **4. Conclusões e Perspetivas Futuras**

Atualmente, apesar da multiplicidade de opções contraceptivas femininas, é provável que 40-45% das gravidezes em todo o mundo sejam não planeadas (5). Existe uma necessidade e um interesse globais em novos métodos contraceptivos fáceis de utilizar e com aceitabilidade (2). O contraceptivo masculino ideal terá de ser eficaz, seguro, completamente reversível e amplamente acessível à população de potenciais utilizadores (2).

Estudos de eficácia de contraceptivos hormonais masculinos têm avaliado uma grande variedade de regimes hormonais, incluindo a utilização isolada de androgénios e a combinação de androgénios e progestativos, entre outros (2). Os métodos hormonais masculinos são eficazes na grande maioria dos homens, para além de conferirem benefícios não-contracetivos para a sua saúde (3). A abordagem hormonal mais promissora consiste no regime de combinação de androgénio e progestativo, administrado por via injetável ou sob gel transdérmico, mas novos agentes orais encontram-se atualmente sob desenvolvimento (2). Dados indicam que estes métodos são seguros a curto-prazo, reversíveis e mais eficazes do que o preservativo, no contexto de ensaios clínicos (2).

O apoio da indústria farmacêutica não tem surgido nos últimos anos, atrasando os progressos no desenvolvimento de contraceptivos hormonais masculinos (3). Esta escassez de apoio pode resultar do aumento exetável de barreiras regulatórias e do investimento financeiro necessário para o desenvolvimento de novos fármacos (3). Outra razão pela qual a indústria farmacêutica não tem investido no desenvolvimento de contraceptivos masculinos poderá ser a existência de dúvidas relativamente à aceitabilidade dos respetivos métodos farmacológicos (8). No entanto, estudos apontam para uma elevada aceitabilidade, para além de um potencial impacto positivo no planeamento familiar, perante a introdução de novos métodos contraceptivos, com mais de 50% dos homens dispostos a experimentar um novo método contraceptivo masculino e muitas mulheres dispostas a confiar nos seus companheiros, no que diz respeito à utilização consistente do método (2,12). Assim, um novo método contraceptivo masculino é bem recebido, tanto por parte dos homens, como das mulheres, o que demonstra que o investimento no seu desenvolvimento será potencialmente profícuo (1). Para além disto, observa-se uma tendência para uma transformação cultural contínua, que evolui no sentido de envolver, cada vez mais, os homens, numa responsabilidade partilhada com as respetivas companheiras, no que

toca à reprodução e ao planeamento familiar, sendo possível constatar que muitos homens estão dispostos a assumir um papel mais ativo na contraceção (3,12). Atualmente, é cada vez mais expectável que os homens partilhem com as suas parceiras não só os benefícios, mas também os riscos do planeamento familiar (8). Uma vez que os riscos tendencialmente aumentam com a duração da utilização do contraceptivo hormonal, uma contraceção partilhada entre homens e mulheres acaba por reduzir os efeitos adversos para cada um (8). No futuro, o desenvolvimento e comercialização de um método contraceptivo hormonal masculino seguro, reversível e eficaz será um passo importante em direção à igualdade reprodutiva (2).

Por fim, é fundamental que se proceda a uma otimização dos métodos contraceptivos hormonais masculinos em estudo, com vista à sua comercialização. Estão em curso estudos que visam encontrar um regime que minimize a ocorrência de efeitos adversos, determine a segurança a longo-prazo e reduza o tempo necessário para que, por um lado, se atinja a sua eficácia e, por outro, a reversibilidade completa após a cessação do tratamento (2). Outro desafio importante na otimização dos métodos contraceptivos hormonais traduz-se na compreensão do mecanismo fisiológico subjacente à supressão inadequada da espermatogénese em alguns homens, cujo entendimento mais aprofundado poderia ajudar no avanço deste campo de investigação (3). As diferenças étnicas observadas, a potencial suscetibilidade genética que poderá influenciar os resultados obtidos, a existência de contraindicações dos regimes hormonais, de uma eventual duração máxima de administração ou de um limite de idade, são algumas das questões a considerar no futuro que ainda ficam por responder. Com o intuito de superar com sucesso os desafios apresentados, o financiamento de agências governamentais e não governamentais para a concretização de ensaios clínicos é crucial, tornando-se preponderante encontrar estratégias para atrair o interesse de investidores (1,3).

## 5. Bibliografia

1. Thirumalai A, Page ST. Male hormonal contraception. *Annu Rev Med.* 2020;71:17–31.
2. Abbe CR, Page ST, Thirumalai A. Male contraception. *Yale J Biol Med.* 2020;93:603–13.
3. Chao JH, Page ST. The current state of male hormonal contraception. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2016;163:109–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.03.012>
4. Khourdaji I, Zillioux J, Eisenfrats K, Foley D, Smith R. The future of male contraception: A fertile ground. *Transl Androl Urol.* 2018;7(Suppl 2):S220–35.
5. Gava G, Meriggiola MC. Update on male hormonal contraception. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2019;10:1–9.
6. Piotrowska K, Wang C, Swerdloff RS, Liu PY. Male hormonal contraception: hope and promise. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(3):214–23.
7. Chao J, Page ST, Anderson RA. Male contraception. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2014;28(6):845–57. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.05.008>
8. Nieschlag E. Clinical trials in male hormonal contraception. *Contraception* [Internet]. 2010;82(5):457–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2010.03.020>
9. Reynolds-Wright JJ, Anderson RA. Male contraception: Where are we going and where have we been? *BMJ Sex Reprod Heal.* 2019;45(4):236–42.
10. Kanakis GA, Goulis DD. Male contraception: a clinically-oriented review. *Hormones.* 2015;14(4):598–614.
11. Roth MY. Male hormonal contraception. *Am Med Assoc J Ethics* [Internet]. 2012;14(2):126–32. Available from: [www.virtualmentor.org](http://www.virtualmentor.org)
12. Yuen F, Nguyen BT, Swerdloff RS, Wang C. Continuing the search for a hormonal male contraceptive. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2020;66:83–94. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.02.003>
13. World Health Organization Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia in normal men. *Lancet.* 1990;336(8721):955–9.
14. Wang C, Festin MPR, Swerdloff RS. Male hormonal contraception: where are we now? *Curr Obstet Gynecol Rep.* 2016;5(1):38–47.
15. World Health Organization Task Force on Methods for the Regulation of Male

- Fertility. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia and oligozoospermia in normal men. *Fertil Steril* [Internet]. 1996;65(4):821–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)58221-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(16)58221-1)
16. Behre HM, Baus S, Kliesch S, Keck C, Simoni M, Nieschlag E. Potential of testosterone buciclate for male contraception: endocrine differences between responders and nonresponders. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(8):2394–403.
  17. Gu YQ, Wang XH, Xu D, Peng L, Cheng LF, Huang MK, et al. A multicenter contraceptive efficacy study of injectable testosterone undecanoate in healthy Chinese men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(2):562–8.
  18. Gu Y, Liang X, Wu W, Liu M, Song S, Cheng L, et al. Multicenter contraceptive efficacy trial of injectable testosterone undecanoate in Chinese men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(6):1910–5.
  19. Gui YL, He CH, Amory JK, Bremner WJ, Zheng EX, Yang J, et al. Male hormonal contraception: Suppression of spermatogenesis by injectable testosterone undecanoate alone or with levonorgestrel implants in Chinese men. *J Androl.* 2004;25(5):720–7.
  20. Naz RK, Rowan S. Update on male contraception. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2009;21(3):265–9.
  21. Wu FCW. Hormonal approaches to male contraception: Approaching reality. *Mol Cell Endocrinol.* 2006;250(1–2):2–7.
  22. Handelsman DJ, Conway AJ, Boylan LM. Suppression of human spermatogenesis by testosterone implants. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75(5):1326–32.
  23. McLachlan RI, McDonald J, Rushford D, Robertson DM, Garrett C, Baker HWG. Efficacy and acceptability of testosterone implants, alone or in combination with a 5 $\alpha$ -reductase inhibitor, for male hormonal contraception. *Contraception.* 2000;62(2):73–8.
  24. Amory JK, Page ST, Anawalt BD, Matsumoto AM, Bremner WJ. Acceptability of a combination testosterone gel and depot medroxyprogesterone acetate male contraceptive regimen. *Contraception.* 2007;75(3):218–23.
  25. Knuth UA, Behre H, Belkien L, Bents H, Nieschlag E. Clinical trial of 19-nortestosterone-hexoxyphenylpropionate (Anadur) for male fertility regulation. *Fertil Steril* [Internet]. 1985;44(6):814–21. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)49043-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(16)49043-6)
  26. Meriggiola MC, Farley TMM, Mbizvo MT. A Review of Androgen-Progestin Regimens for Male Contraception. *J Androl.* 2003;24(4):466–83.
  27. Kogan P, Wald M. Male contraception: History and development. *Urol Clin*

- North Am [Internet]. 2014;41(1):145–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ucl.2013.08.012>
28. Grimes DA, Gallo MF, Grigorieva V, Nanda K, Schulz KF. Steroid hormones for contraception in men: Systematic review of randomized controlled trials. *Contraception*. 2005;71(2):89–94.
  29. Bebb RA, Anawalt BD, Christensen RB, Paulsen CA, Bremner WJ, Matsumoto AM. Combined Administration of Levonorgestrel and Testosterone Induces More Rapid and Effective Suppression of Spermatogenesis Than Testosterone Alone: A Promising Male Contraceptive Approach. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(2):757–62.
  30. Gaw Gonzalo IT, Swerdloff RS, Nelson AL, Clevenger B, Garcia R, Berman N, et al. Levonorgestrel implants (Norplant II) for male contraception clinical trials: Combination with transdermal and injectable testosterone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(8):3562–72.
  31. Wu FCW, Balasubramanian R, Mulders TMT, Coelingh-Bennink HJT. Oral progestogen combined with testosterone as a potential male contraceptive: Additive effects between desogestrel and testosterone enanthate in suppression of spermatogenesis, pituitary-testicular axis, and lipid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(1):112–22.
  32. Kinniburgh D, Zhu H, Cheng L, Kicman AT, Baird DT, Anderson RA. Oral desogestrel with testosterone pellets induces consistent suppression of spermatogenesis to azoospermia in both Caucasian and Chinese men. *Hum Reprod*. 2002;17(6):1490–501.
  33. Hair WM, Kitteridge K, O'Connor DB, Wu FCW. A novel male contraceptive pill-patch combination: Oral desogestrel and transdermal testosterone in the suppression of spermatogenesis in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(11):5201–9.
  34. Amory JK. Progress and prospects in male hormonal contraception. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2008;15(3):255–60.
  35. Anderson RA, Kinniburgh D, Baird DT. Suppression of spermatogenesis by etonogestrel implants with depot testosterone: Potential for long-acting male contraception. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(8):3640–9.
  36. Mommers E, Kersemaekers WM, Elliesen J, Kepers M, Apter D, Behre HM, et al. Male hormonal contraception: A double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(7):2572–80.
  37. Brady BM, Amory JK, Perheentupa A, Zitzmann M, Hay CJ, Apter D, et al. A multicentre study investigating subcutaneous etonogestrel implants with

- injectable testosterone decanoate as a potential long-acting male contraceptive. *Hum Reprod.* 2006;21(1):285–94.
38. Kamischke A, Diebäcker J, Nieschlag E. Potential of norethisterone enanthate for male contraception: Pharmacokinetics and suppression of pituitary and gonadal function. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000;53(3):351–8.
  39. Grimes DA, Lopez LM, Gallo MF, Halpern V, Nanda K, Schulz KF. Steroid hormones for contraception in men. *Cochrane Libr.* 2012;(3).
  40. Meriggiola MC, Costantino A, Saad F, D’Emidio L, Morselli Labate AM, Bertaccini A, et al. Norethisterone enanthate plus testosterone undecanoate for male contraception: Effects of various injection intervals on spermatogenesis, reproductive hormones, testis, and prostate. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(4):2005–14.
  41. Behre HM, Zitzmann M, Anderson RA, Handelsman DJ, Lestari SW, McLachlan RI, et al. Efficacy and safety of an injectable combination hormonal contraceptive for men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(12):4779–88.
  42. Turner L, Conway AJ, Jimenez M, Liu PY, Forbes E, McLachlan RI, et al. Contraceptive Efficacy of a Depot Progestin and Androgen Combination in Men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(10):4659–67.
  43. Page ST, Amory JK, Anawalt BD, Irwig MS, Brockenbrough AT, Matsumoto AM, et al. Testosterone gel combined with depomedroxyprogesterone acetate is an effective male hormonal contraceptive regimen and is not enhanced by the addition of a GnRH antagonist. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4374–80.
  44. Soufir JC, Meduri G, Ziyat A. Spermatogenetic inhibition in men taking a combination of oral medroxyprogesterone acetate and percutaneous testosterone as a male contraceptive method. *Hum Reprod.* 2011;26(7):1708–14.
  45. Roth MY, Page ST, Bremner WJ. Male hormonal contraception: looking back and moving forward. *Andrology.* 2016;4(1):4–12.
  46. Cristina Meriggiola M, Bremner WJ, Costantino A, Di Cintio G, Flamigni C. Low dose of cyproterone acetate and testosterone enanthate for contraception in men. *Hum Reprod.* 1998;13(5):1225–9.
  47. Roth MY, Nya-Ngatchou JJS, Lin K, Page ST, Anawalt BD, Matsumoto AM, et al. Androgen synthesis in the gonadotropin-suppressed human testes can be markedly suppressed by ketoconazole. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):1198–206.
  48. Ilani N, Swerdloff RS, Wang C. Male hormonal contraception: Potential risks and benefits. *Rev Endocr Metab Disord.* 2011;12(2):107–17.
  49. Cornia PB, Anawalt BD. Male hormonal contraception. *Expert Opin Emerg*

- Drugs. 2004;9(2):335–44.
50. Ilani N, Liu PY, Swerdloff RS, Wang C. Does ethnicity matter in male hormonal contraceptive efficacy? *Asian J Androl.* 2011;13(4):579–84.
  51. Glasier A. Acceptability of contraception for men: A review. *Contraception* [Internet]. 2010;82(5):453–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2010.03.016>
  52. Martin CW, Anderson RA, Cheng L, Ho PC, Van Der Spuy Z, Smith KB, et al. Potential impact of hormonal male contraception: Cross-cultural implications for development of novel preparations. *Hum Reprod.* 2000;15(3):637–45.
  53. Glasier AF, Anakwe R, Everington D, Martin CW, Van Der Spuy Z, Cheng L, et al. Would women trust their partners to use a male pill? *Hum Reprod.* 2000;15(3):646–9.
  54. Dorman E, Perry B, Polis CB, Campo-Engelstein L, Shattuck D, Hamlin A, et al. Modeling the impact of novel male contraceptive methods on reductions in unintended pregnancies in Nigeria, South Africa, and the United States. *Contraception* [Internet]. 2018;97(1):62–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2017.08.015>