

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Avanços recentes na contraceção masculina: métodos mecânicos, hormonais e não hormonais.

Luís Filipe Matos Rito Seixas

M

2023



“Avanços recentes na contraceção masculina: Métodos mecânicos, hormonais e não hormonais”

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR, UNIVERSIDADE DO PORTO

AUTOR:

Luís Filipe Matos Rito Seixas

Número mecanográfico: 201706930

luisfilipeseixas@gmail.com

ORIENTADOR:

Dr. Nuno Rossano Monteiro Louro

Assistente Graduado do Centro Hospitalar Universitário de Santo António, Serviço de Urologia

Assistente Convidado no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

COORIENTADOR:

Professor Doutor José Maria Ferreira La Fuente de Carvalho

Assistente Graduado Sênior do Centro Hospitalar Universitário de Santo António, Serviço de Urologia

Professor Catedrático Convidado no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Assinatura do Estudante

(Luís Filipe Matos Rito Seixas)

A handwritten signature in black ink, reading "Luís Filipe Rito Seixas..". The signature is written in a cursive style with a horizontal line underlining the last part of the name.

Assinatura do Orientador

(Nuno Rossano Monteiro Louro)

Assinatura do Coorientador

(José Maria Ferreira La Fuente de Carvalho)

Gostaria de transmitir o meu agradecimento ao Dr. Nuno Louro por todo o apoio, orientação e disponibilidade permanente durante o semestre e a realização desta dissertação. Uma palavra de agradecimento também ao Professor Doutor La Fuente de Carvalho por ter participado neste projeto.

À Beatriz, à minha irmã e aos meus pais pela forma terna como me apoiaram durante a minha vida e por sempre celebrarem com entusiasmo as minhas conquistas. Este apoio incondicional foi crucial para que eu tivesse sucesso durante o meu percurso académico.

Por último, agradeço aos meus colegas todo o companheirismo e apoio tendo feito os últimos seis anos os melhores anos da minha vida.

Resumo

INTRODUÇÃO: A gravidez não planeada é um problema de saúde pública em Portugal e a nível mundial. Apesar de existir uma grande variedade de opções contraceptivas femininas, as opções contraceptivas masculinas ainda estão limitadas ao preservativo e à vasectomia. Os preservativos demonstram altas taxas de insucesso e a vasectomia cirúrgica é potencialmente não reversível. A suposição de uma reduzida vontade masculina em participar na contraceção, associada à ineficácia e aos efeitos secundários inerentes aos novos métodos contraceptivos hormonais, estagnaram temporariamente a investigação e inovação na área da contraceção masculina. No entanto, nos últimos anos demonstrou-se um desejo significativo entre os homens de partilhar a responsabilidade reprodutiva, reestimulando a investigação. Os novos métodos contraceptivos vão possibilitar uma maior partilha da responsabilidade contraceptiva entre os casais e, decerto, permitirão chegar mais perto do objetivo central da contraceção, fazer com que todas as gravidezes sejam planeadas.

OBJETIVOS: Análise da literatura existente referente aos últimos avanços científicos e médicos em abordagens hormonais e não hormonais à contraceção masculina.

METODOLOGIA: Foi realizada uma pesquisa de artigos com recurso ao motor de pesquisa avançada da plataforma *PubMed*, utilizando diferentes combinações dos vários termos de pesquisa: *((Male) AND (contraception)) OR ((male) AND (hormonal) AND (contraception))*. Foram incluídos artigos originais, publicados desde o ano 1990, escritos em língua inglesa.

CONCLUSÃO: Os métodos contraceptivos masculinos têm o potencial de revolucionar o planeamento familiar e proporcionar aos homens e casais mais opções para prevenir a gravidez não desejada. A investigação na área da contraceção masculina sofreu uma grande evolução nas últimas décadas, incluindo métodos hormonais e não hormonais. Apesar dos riscos associados a uma gravidez não desejada para a saúde do homem serem indiretos, um modelo de risco partilhado pode “abrir portas” à comercialização de novos métodos contraceptivos masculinos, seguros, reversíveis e eficazes, aumentando a partilha de responsabilidade contraceptiva nos casais.

PALAVRAS-CHAVE: *Male contraception, male hormonal contraception, male non-hormonal contraception, Long-Acting Reversible Contraception, Barrier Contraception.*

Abstract

BACKGROUND: *Unplanned pregnancy is a public health problem in Portugal and worldwide. Although there is a wide variety of female contraceptive options, current male contraceptive options are still limited to condoms and vasectomy. Condoms demonstrated high rates of failure and surgical vasectomy is potentially non-reversible. The assumption of reduced male will to participate in contraception, associated with inefficacy and side effects inherent to new hormonal contraceptive methods, temporarily stagnated research and innovation in male contraception. However, in recent years a significant desire has been shown among men to share reproductive responsibility, restimulating research associated with male contraception. The new methods of contraception will allow men to share even more the responsibility of contraception with their partners and will certainly allow them to get closer to the central goal of contraception, to make all pregnancies planned.*

AIM OF THE STUDY: *Analysis of existing literature on the latest scientific and medical advances in hormonal and non-hormonal approaches to male contraception.*

METHODS: *A search of articles using the advanced search engine of the PubMed platform was carried out, using different combinations of the various search terms: ((Male) AND (contraception)) OR ((male) AND (hormonal) AND (contraception)). Original articles, published since 1990, written in English were included.*

CONCLUSION: *Male contraceptive methods have the potential to revolutionise family planning and provide men and couples with more options to prevent unwanted pregnancy. Research in the field of male contraception has undergone a major evolution in recent decades, including hormonal and non-hormonal methods. Although the risks associated with unwanted pregnancy for male health are indirect, a shared risk model can pave the way to the commercialization of new safe, reversible, and effective male contraceptive methods leading to an increased sharing of contraceptive responsibility in couples.*

KEYWORDS: *Male contraception, male hormonal contraception, male non-hormonal contraception.*

Lista de Abreviaturas

AMDP	Acetato de medroxiprogesterona
AME	Anidrido maleico de estireno
DMA	Dimetandrolona
EHHT	Eixo hipotálamo-hipófise-testículo
EN-NTE	Enantato de noretisterona
EPPIN	Proteína inibidora da protease do epidídimo
ET	Enantato de testosterona
FSH	Hormona estimuladora folicular
GnRH	Hormona libertadora de gonadotrofina
IM	Intramuscular
LH	Hormona luteinizante
NES-T	Acetato de segesterona
NICHD	Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development
NPOF	Nanopartículas de óxido de ferro
OMS	Organização Mundial de Saúde
RA	Recetores androgénicos
RAR	Recetor de ácido retinoico
RISUG	Inibição Reversível de Espermatozoides Sob Orientação
RP	Recetores progestagénicos
UDMA	Undecanoato de dimetandrolona
UT	Undecanoato de testosterona

Índice

Agradecimentos	i
Resumo	ii
<i>Abstract</i>	iii
Lista de Abreviaturas	iv
Índice	v
Lista de figuras	vi
Lista de tabelas.....	vii
Introdução	1
Metodologia.....	2
Contraceção Hormonal	3
Eixo Hipotálamo-Hipófise-Testículo: Fisiologia da Contraceção Hormonal Masculina	3
Tipos de Contraceção Hormonal.....	4
Desafios passados e atuais associados à contraceção hormonal.	9
Contraceção Não hormonal	11
Métodos Tradicionais.....	11
Novos Métodos	13
Conclusão.....	16
Apêndice	18
Bibliografia.....	22

Lista de figuras

Figura 1 - Fluxograma demonstrativo da seleção de artigos	18
Figura 2 - Eixo Hipotálamo-Hipófise-Testículo	19

Lista de tabelas

Tabela I – Ensaios de eficácia contraceptiva: androgénios e associação androgénio-progestativo.....20

Tabela II – Principais métodos contraceptivos químicos não hormonais.....21

Introdução

A gravidez não planeada é um problema de saúde pública em Portugal e a nível mundial. Estima-se que aproximadamente 50% das gravidezes são não planeadas e 25% são não desejadas^{1,2}. Apesar de nos últimos 30 anos a taxa anual de gravidez não planeada ter descido de 79/1000 para 64/1000 mulheres com idades entre 15 e 49 anos, os últimos dados estimam que ainda cerca de 48% das gravidezes sejam não planeadas^{1,2}. Existe uma grande variedade de opções contraceptivas femininas, mas as opções contraceptivas masculinas atuais ainda estão limitadas ao preservativo e à vasectomia. Os preservativos, apesar de teoricamente eficazes (2% de falência com uso perfeito), no seu uso típico demonstram altas taxas de insucesso (18%)³ e a vasectomia é invasiva, potencialmente irreversível e, como procedimento cirúrgico, pode ter complicações associadas à sua realização/reversão⁴.

A suposição de uma reduzida vontade masculina em participar na contraceção, associada à ineficácia e aos efeitos secundários inerentes a novos métodos contraceptivos hormonais, estagnaram temporariamente a investigação e inovação na área da contraceção masculina. No entanto, nos últimos anos demonstrou-se um desejo significativo entre os homens de partilhar a responsabilidade reprodutiva^{5,6}, reestimulando a investigação associada à contraceção masculina.

Esta revisão bibliográfica visa analisar a literatura existente referente aos avanços científicos e médicos, passados e recentes, abordando métodos hormonais e não hormonais de contraceção masculina.

Perante o fardo global da gravidez não planeada há uma necessidade e desejo, tanto pelos homens como pelas mulheres, de novos métodos contraceptivos masculinos. Estes poderiam possibilitar uma maior partilha da responsabilidade contraceptiva entre os casais e, decerto, permitiriam chegar mais perto do objetivo central da contraceção, fazer com que todas as gravidezes sejam planeadas.

Metodologia

Foi realizada uma pesquisa de artigos com recurso ao motor de pesquisa avançada da plataforma *PubMed*, utilizando as seguintes combinações de termos de pesquisa *((Male) AND (contraception)) OR ((male) AND (hormonal) AND (contraception))*. Foram incluídos artigos originais, publicados desde o ano 1990, escritos em língua inglesa.

Dos artigos que cumpriam os critérios de inclusão, foram lidos os títulos e *abstracts* e excluídos os seguintes artigos: estudos realizados em animais, estudos realizados exclusivamente em mulheres, estudos realizados com população pediátrica, tópicos pouco relevantes para o tema da presente revisão, artigos não originais, estudos realizados em doentes com patologia sistémica ou patologia urológica específica e estudos dos quais não foi obtido o texto integral.

Foram identificados 726 artigos por pesquisa na plataforma *PubMed*, desde o ano 1990. Foram analisados os títulos e *abstracts* de 726 artigos e aplicando os critérios de exclusão previamente mencionados foram seleccionados 120 artigos para leitura integral do texto (Figura 1).

Contraceção Hormonal

Eixo Hipotálamo-Hipófise-Testículo: Fisiologia da Contraceção Hormonal Masculina

O eixo hipotálamo-hipófise-testículo (EHHT) é um sistema fisiológico complexo que controla a síntese e libertação de testosterona no homem. A hormona libertadora de gonadotrofina (GnRH) é produzida pelo hipotálamo e atua na hipófise anterior, estimulando a produção e libertação de hormona luteinizante (LH) e hormona estimuladora folicular (FSH). Estas gonadotrofinas hipofisárias estimulam as células de Sertoli e Leydig presentes nos testículos culminando na maturação dos espermatozoides e produção de testosterona testicular que exerce efeitos fisiológicos locais e sistémicos quando ligada a recetores androgénicos (RA)⁷.

Este eixo é controlado por uma série de mecanismos de retroação que envolvem o hipotálamo, a hipófise e os testículos (representados na Figura 2). Um aumento nos níveis de testosterona inibe a libertação de GnRH no hipotálamo e de LH e FSH na hipófise, culminando numa redução reflexa da síntese testicular de testosterona, numa redução da concentração testicular de testosterona e na supressão da espermatogénese. Este circuito autorregulatório é a premissa principal para o uso de compostos androgénicos na contraceção hormonal masculina⁷. Os androgénios exógenos freiam a produção de GnRH, LH e FSH a nível central, suprimindo os níveis de testosterona testicular e inibindo a espermatogénese. Por outro lado, os androgénios exógenos ativam os RA periféricos exercendo os efeitos fisiológicos normais da testosterona, minimizando potenciais sinais e sintomas associados a um estado hipoandrogénico tais como efeitos no desejo sexual, nos ossos, no tecido muscular ou na pele⁸. Vários estudos clínicos mostraram que as progestinas também desempenham um papel de retroação negativa no EHHT atuando individual e sinergicamente com a testosterona numa redução das gonadotrofinas mais rápida e de maior magnitude⁹.

Tipos de Contraceção Hormonal

Com base em androgénio isolado.

À semelhança de muitos métodos contraceptivos hormonais femininos, a contraceção hormonal no homem baseia-se na interrupção do funcionamento do EHHT. Para ocorrer a espermatogénese é necessária a presença de gonadotrofinas e de uma elevada concentração intratesticular de testosterona, que em indivíduos saudáveis é cerca de 100 vezes mais alta que os seus níveis serológicos¹⁰⁻¹². Uma redução dos níveis locais de testosterona, provocada pela administração de um androgénio exógeno, suprime a produção testicular desta hormona, diminuindo a sua concentração testicular e inibindo a espermatogénese¹².

Os primeiros esquemas hormonais com finalidade de contraceção masculina a ser investigados foram esquemas com androgénios isolados. Em 1985 começaram a ser realizados os primeiros ensaios clínicos no âmbito da avaliação de eficácia, reversibilidade e segurança de anticoncepção hormonal masculina. A Organização Mundial de Saúde (OMS) desenvolveu dois estudos consistindo na administração intramuscular de 200 mg de enantato de testosterona (ET) semanal (níveis suprafisiológicos) durante vários meses para avaliar a supressão da espermatogénese^{13,14}.

No primeiro, publicado em 1990, foi avaliada a eficácia contraceptiva associada a azoospermia total (azoospermia em três amostras consecutivas de sémen) em 271 homens férteis saudáveis¹³. Foram demonstradas altas taxas de eficácia contraceptiva (0,8 concepções por cada 100 pessoas-ano)¹³ quando comparado com anticoncepcionais orais femininos (3 concepções por cada 100 pessoas-ano) ou com o preservativo masculino (18 concepções por cada 100 pessoas-ano)³. Este estudo preliminar mostrou também ser difícil atingir níveis de azoospermia uniformemente (65% dos indivíduos) e que, mesmo tendo atingido azoospermia inicialmente, poderia existir recuperação espermatogénica com reaparecimento de espermatozoides (detetados no ejaculado de 11 homens na fase de controlo de eficácia, sem nenhuma gravidez reportada)¹³.

Na sequência destes resultados animadores, a OMS realizou um segundo ensaio de eficácia em 1996¹⁴. No primeiro ensaio clínico a OMS mostrou ser difícil atingir azoospermia e demonstrou que poderia existir eficácia contraceptiva apesar de presença de alguns espermatozoides no sémen¹³. Na fase de avaliação de eficácia do segundo estudo foram considerados critérios menos rigorosos, incluindo, para além de indivíduos com azoospermia (0,0 E/mL), sujeitos com oligozoospermia severa ($< 3 \times 10^6$ E/mL)¹⁴. Com este novo limiar, 77% dos indivíduos atingiram azoospermia estável, 10% oligozoospermia severa estável, 13% flutuavam entre as duas categorias e apenas 2.2% dos indivíduos não atingiram o limiar mínimo para prosseguir para a próxima fase do estudo. Na fase de eficácia o grupo de azoospermia mostrou uma taxa de 0 concepções por 100 pessoas-ano, o grupo

de oligozoospermia severa 8,1 concepções por 100 pessoas-ano, resultando no global numa taxa de 1,4 concepções por 100 pessoas-ano (azoospermia ou oligozoospermia severa).

Estes estudos preliminares mostraram que estados de oligozoospermia severa estão associados a uma taxa de gravidez de aproximadamente 2% por ano¹⁴, sobreponível à eficácia anticoncepcional de métodos contraceptivos femininos considerados altamente eficazes.

Apesar de resultados de eficácia positivos, a prevalência de efeitos adversos androgénicos como depressão, alterações do desejo sexual, acne, hipertensão arterial, aumento dos marcadores de lesão hepática, policitemia e ganho de peso, associados à dissatisfação com injeções intramusculares semanais levaram a que 19,4% dos sujeitos abrangidos no estudo descontinuassem a terapêutica (11,9% devido a efeitos adversos e 7,5% devido à posologia)¹³.

Num esforço de procurar alternativas que ultrapassassem estes problemas, outros autores recorreram ao uso de implantes subcutâneos de testosterona na parede abdominal de 800 mg e 1200 mg¹⁵ que libertam testosterona em doses mais baixas de forma contínua, minimizando flutuações nos níveis séricos desta hormona¹⁶. Assim, ao contrário do ET IM, os implantes demonstraram apresentar efeitos androgénicos mais modestos, menos complicações locais e uma melhor aceitabilidade¹⁶.

Estabelecido o precedente positivo relativo a compostos androgénicos com longa duração de ação, em 2003 e 2009 Gu *et al.* avaliaram a eficácia do undecanoato de testosterona (UT), um análogo androgénico capaz de manter a concentração sérica de testosterona durante pelo menos 7 semanas em indivíduos hipogonádicos¹⁷. No primeiro estudo usou-se o limiar de contagem de espermatozoides $< 3 \times 10^6$ E/mL para entrada na fase de eficácia. Este limiar demonstrou-se eficaz nesta amostra, não tendo ocorrido gravidezes num período de 6 meses¹⁸. No entanto, em estudos prévios da OMS foram diagnosticadas quatro concepções durante um período de aumento de concentração de espermatozoides (subida acima do limiar de 3×10^6 E/mL)¹⁴. Após análise constatou-se que no grupo com oligozoospermia severa a margem de segurança era 2 vezes maior em indivíduos com concentrações de esperma $< 1 \times 10^6$ E/mL em comparação com o grupo com $1-3 \times 10^6$ E/mL¹⁸. Por estas razões, durante o segundo ensaio clínico, Gu *et al.* estabeleceram como limiar de entrada no grupo de eficácia uma concentração $< 1 \times 10^6$ E/mL para reduzir o risco de gravidez¹⁹. Nestes ensaios foram avaliados um total de 1353 indivíduos, os limiares de supressão espermática foram alcançados em >95% dos homens e os grupos de eficácia mostraram taxas de 1,1-2,3 concepções por cada 100 pessoas-ano. No entanto, os efeitos secundários androgénicos, incluindo a eritrocitose, acne, ganho de peso e as alterações no desejo sexual continuaram a ser uma preocupação^{18,19}.

Com base em combinação androgénios-progestativos.

Os efeitos adversos e a preocupação relativa à exposição a longo prazo a andrógenos em doses elevadas levaram à associação de progestativos aos regimes contraceptivos masculinos. Estes, para além de suprimirem a espermatogénese por si, permitem também uma supressão máxima das gonadotrofinas recorrendo a doses inferiores de androgénios²⁰.

Turner *et al.* foram os primeiros a avaliar a combinação androgénio-progestativo em humanos num estudo de eficácia²¹. Utilizaram injeções intramusculares (IM) de 300 mg de acetato de medroxiprogesterona (AMDP) a cada 3 meses associadas a implantes subcutâneos de testosterona (quatro implantes de 200 mg a cada 4-6 meses)²¹. Neste ensaio não ocorreram concepções, 94% dos homens atingiram níveis de concentração de espermatozoides $< 1 \times 10^6$ E/mL, sendo relatados consideravelmente menos efeitos androgénicos em comparação com doses suprafisiológicas de ET²¹. Concomitantemente, Gu *et al.* publicaram um estudo administrando UT (análogo androgénico com longa duração de ação com menos complicações locais) com resultados muito positivos¹⁸. O facto de a população em estudo ser de apenas 55 indivíduos no ensaio de Turner *et al.*, de existirem taxas significativas de extrusão do implante (aproximadamente 10%) e de se ter desenvolvido o UT, abriram portas para próximos estudos recorrendo a UT associado a progestativos em detrimento de implantes.

O estudo mais recente que avalia a combinação de progestativos e androgénios foi realizado por Behre *et al.*²². Este estudo teve como objetivo testar a segurança e eficácia contraceptiva de um regime de combinação de injeções IM de enantato de noretisterona (EN-NTE), um progestativo de longa duração de ação com UT em doses fisiológicas²². Noventa e seis por cento dos homens suprimiram as contagens de espermatozoides para $< 1 \times 10^6$ E/mL e a taxa de insucesso foi aproximadamente de 2,2 concepções por 100 pessoas-ano²². Behre *et al.* demonstraram também que 75% dos indivíduos estavam satisfeitos com o tratamento anticoncepcional tendo apenas 6% dos participantes suspenso o seu uso devido aos efeitos colaterais androgénicos²². Embora este regime tenha demonstrado grande aceitabilidade, o ensaio foi encerrado precocemente por um comité independente de segurança devido à taxa significativa de efeitos adversos potencialmente graves como depressão, alterações de humor, tentativa de suicídio e suicídio²².

Com base em antagonistas da GnRH

Os antagonistas da GnRH suprimem os níveis de FSH e LH circulantes e, teoricamente, podem ser usados em combinação com progestativos ou androgénios para suprimir a espermatogénese²³. Alguns ensaios estudaram o efeito da administração diária subcutânea de Nal-Glu (antagonista GnRH) em combinação com injeções semanais de ET²³⁻²⁶. Apesar de inicialmente promissor, em

última análise esta associação farmacológica não mostrou melhorar a eficácia contraceptiva em comparação com ET isolado²³. Outros ensaios mais recentes avaliaram a eficácia de antagonistas de GnRH de longa duração como o cetrorelix associado a 19-nortestosterona²⁷ e de acilina associada a ADMP transdérmico²⁴. Estas associações mostraram que teoricamente é possível usar um antagonista do GnRH para a indução e manutenção da supressão da espermatogénese²³⁻²⁶. No entanto, na prática, a baixa eficácia contraceptiva em comparação com androgénios isolados, o custo elevado desta terapêutica e os efeitos adversos limitam a sua aplicabilidade como método contraceptivo hormonal²³⁻²⁶.

Protótipo da “Pílula masculina”

A maioria dos estudos de contraceção hormonal masculina tem usado androgénios através de injeções ou implantes. Um dos aspetos que demonstrou limitar a adesão ou aumentar a taxa de descontinuação da contraceção hormonal em estudos passados foi a posologia, principalmente em casos de necessidade de injeções IM frequentes^{15,18,19}. Na generalidade os homens preferem uma pílula diária ao invés de injeções ou implantes⁶, no entanto, o desenvolvimento de uma pílula masculina tem sido improbo por falta de androgénios orais seguros, eficazes e com duração de ação prolongada. A testosterona oral é depurada de forma demasiado rápida para ser eficaz como um regime de dose diária única, mesmo em combinação com progestativos. Várias doses de testosterona oral por dia seriam impraticáveis para a contraceção²⁸. O UT oral é seguro, mas é rapidamente eliminado, precisando de administrações duas a três vezes por dia²⁹, o que é muito superior ao desejado para uma pílula.

Recentemente foram desenvolvidos dois androgénios sintéticos com o objetivo de ultrapassar estes obstáculos. Estes compostos ativam simultaneamente recetores dos androgénios (RA) e recetores progestagénicos (RP) podendo servir como agente único na forma de pílula masculina³⁰.

O undecanoato de dimetandrolona (UDMA) é convertido na sua forma ativa, dimetandrolona (DMA), que exerce efeito nos recetores hormonais com uma afinidade de ligação relativa 4 vezes superior à da testosterona e 18% superior à da progesterona³¹. Ensaios pré-clínicos mostraram que a administração oral de UDMA suprime reversivelmente as gonadotrofinas, a espermatogénese e a fertilidade, preservando os efeitos androgénicos sistémicos³¹⁻³³.

Ayoub *et al.* inicialmente demonstraram que a administração oral de UDMA em dose única de 100-800mg/dia é bem tolerada e que a sua absorção é máxima com a administração concomitante de comida, justificado por uma via de absorção linfática³⁴. Num estudo posterior foram administradas 100 – 400 mg de UDMA diariamente durante 28 dias consecutivos³⁵. Neste ensaio existiu supressão dos níveis de testosterona (< 10 ng/dL) e gonadotrofinas (< 1 IU/L) para níveis consistentes com

supressão da espermatogénese e suficientes para contraceção eficaz, segura e bem tolerada³⁵. A avaliação do efeito de UDMA na contagem de espermatozoides nos ensaios realizados em humanos foi realizada sempre antes do fim do ciclo da espermatogénese e mostrou reduções na contagem dos mesmos, mas sem conclusões definitivas devido ao período de tratamento limitado e à ausência de estudos de eficácia contracetiva³⁶. Aguardam-se resultados de um ensaio de 12 semanas com o objetivo de avaliar definitivamente os efeitos do uso de UDMA oral isoladamente e em associação com levonorgestrel³⁷.

O 11 β -methyl-19-Nortestosterone-17 β -Dodecylcarbonate (11 β -MNTDC) tem uma estrutura molecular semelhante ao DMAU apresentando também atividade androgénica e progestativa. Ensaio pré-clínicos mostraram que, *in vitro*, o UDMA tem uma atividade androgénica predominante e atividade progestativa mais modesta, enquanto o 11 β -MNTDC estimula de forma mais equilibrada os recetores de androgénios e progesterona³². Esta especificidade mais ou menos seletiva para RA e RP pode implicar uma eficácia diferente na inibição da espermatogénese e nos efeitos adversos a longo prazo. Tal como o DMAU, o 11 β -MNTDC pode ser administrado uma vez por dia³¹, apresenta absorção aumentada quando ingerido em combinação com comida³⁸ e é bem tolerado, apresentando efeitos adversos modestos³⁸. Yuen *et al.*, num ensaio de 28 dias, demonstraram que administrando 200 – 400 mg diários de 11 β -MNTDC oralmente existia supressão de gonadotrofinas para níveis concordantes com supressão da espermatogénese e contraceção eficaz^{36,39}. À semelhança do UDMA, devem ser realizados novos ensaios com 11 β -MNTDC para avaliar os efeitos secundários a longo prazo, avaliar o grau de supressão da espermatogénese e, mais tarde, avaliar a eficácia contracetiva *in vivo*.

Com base em combinação androgénio-nestorona (acetato de segesterona) - NES-T

Os androgénios transdérmicos podem ser uma alternativa a compostos orais, apresentando também grande aceitabilidade por parte dos homens³⁹. A testosterona em gel é amplamente utilizada para tratar homens com hipogonadismo⁴⁰. Esta, em combinação com um progestativo de alta potência em gel, como a nestorona, pode suprimir as gonadotrofinas séricas para concentrações <1.0 UI/L em 21 - 28 dias⁴¹ e a espermatogénese para níveis < 1x10⁶ E/mL em cerca de 88,5% dos indivíduos sem efeitos adversos significativos⁴². Neste momento o Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) está a desenvolver um estudo de eficácia contracetiva recorrendo a NES-T que promete resultados em breve⁴³.

Desafios passados e atuais associados à contraceção hormonal.

Falência da supressão da espermatogénese e variações raciais.

O principal objetivo na investigação de contraceção hormonal masculina é encontrar um método contraceptivo eficaz, reversível e seguro que possa ser usado globalmente por todos os homens⁴⁴. Ensaio clínicos provaram ser possível suprimir a produção de espermatozoides para concentrações compatíveis com contraceção em até 80-95% dos homens recorrendo a androgénios ou combinações androgénios-progesterona^{13,14,18,19,21}. No entanto, ainda não se conhece a razão que justifique que 5-10% dos homens nunca atinjam azoospermia⁹. Diferenças histomorfológicas no sistema reprodutivo masculino, como variações estruturais testiculares e no metabolismo da testosterona, podem ser responsáveis pela persistência de níveis elevados de testosterona intratesticular¹⁷ ou de gonadotrofinas séricas³⁹ levando a uma menor sensibilidade aos contraceptivos androgénicos. Além destes mecanismos, polimorfismos CAG dos recetores de androgénios⁴⁴ também podem explicar parte da variabilidade de resposta, especialmente em homens asiáticos que apresentam supressões na espermatogénese mais sustentadas e mais rápidas do que homens não asiáticos^{9,44}.

Início de ação e reversibilidade lentos.

A espermatogénese humana demora aproximadamente 70 - 75 dias⁴⁵. Os métodos contraceptivos hormonais demoram teoricamente cerca de 7 semanas até atingir eficácia contraceptiva impondo o uso métodos de contraceptivos alternativos durante este período. A recuperação da concentração normal de espermatozoides tem uma janela temporal semelhante, implicando períodos de vários meses de infertilidade masculina após a descontinuação farmacológica⁹. Na prática, os ensaios clínicos mostram que existe grande variabilidade no tempo de supressão e recuperação da espermatogénese⁴⁶. Os fatores que parecem desempenhar um papel nesta variabilidade são a via de administração, a duração da utilização do método hormonal, a associação de progestativos, a idade e a raça⁴⁶. Apesar de os métodos hormonais parecerem ser completamente reversíveis, os prolongados períodos de supressão da espermatogénese e reversão contraceptiva podem vir a limitar a aceitabilidade, satisfação e adesão deste método no futuro.

Recuperação espermatogénica

A recuperação espermatogénica tem uma taxa de apresentação de 1.4% a 2,2%^{13,14,18,19,22} e consiste num aumento limitado no tempo da concentração de espermatozoides para valores fora do limiar de eficácia contraceptiva¹⁸. Ainda é desconhecido o mecanismo fisiológico que leva a esta recuperação transitória. Sabe-se que limiares de concentração de espermatozoides menos

rigorosos ($1-3 \times 10^6$ E/mL) estão associados a um aumento do risco de recuperação espermatogénica e a uma redução de 2 vezes da margem de segurança contraceptiva em comparação com os limiares de eficácia contraceptiva atualmente aceites ($<1 \times 10^6$ E/mL)^{18,19}. Nos primeiros ensaios de eficácia a recuperação espermatogénica foi justificada por adesão terapêutica errática^{13,14}, no entanto, este acontecimento também é relatado em estudos com androgénios de longa duração^{18,19,21,24}, como implantes de testosterona (18%)¹⁵, o que afasta esta possibilidade. Vários ensaios estão em desenvolvimento para avaliar possíveis mecanismos subjacentes à recuperação espermatogénica. Estão também a ser desenvolvidas estratégias e tecnologias de forma a capacitar os homens a testar o seu estado de fertilidade, o que pode ser uma ferramenta fundamental no futuro para indivíduos com menor sensibilidade às terapias contraceptivas hormonais⁴⁷.

Efeitos adversos e segurança a longo prazo.

Os ensaios de eficácia e segurança mostram existir um alto potencial anticoncecional da contraceção hormonal masculina, mas relatam uma série de efeitos adversos. Apesar de ainda existir uma preocupação generalizada relativamente à segurança da exposição a androgénios a longo prazo, os estudos com exposições durante curtos períodos foram tranquilizadores. Os primeiros regimes estudados com administração de testosterona em níveis suprafisiológicos apresentaram efeitos androgénicos significativos^{13,14} em comparação com regimes de combinação com estimulação de recetores androgénicos e progestagénicos²¹, que permitem supressões do EHHT recorrendo a doses fisiológicas de testosterona. Os efeitos adversos mais comuns são: acne, ganho de peso, alterações de humor, depressão e redução do desejo sexual^{13,14,21,48}. Os regimes com progestativos apresentam efeitos adversos associados à ativação de RP como ganho de peso exacerbado⁴⁹. A posologia oral está associada a uma maior redução no colesterol HDL em comparação com outras vias de administração⁵⁰. Os sintomas neuropsiquiátricos são especialmente importantes e preocupantes. Um ensaio clínico de eficácia recente foi encerrado precocemente devido a um número considerável de eventos adversos perigosos relacionados com sintomas psiquiátricos depressivos, incluindo um suicídio²². Os ensaios clínicos atuais e futuros devem considerar, avaliar e utilizar ferramentas objetivas para caracterizar sintomas neuropsiquiátricos e precaver a evolução dos mesmos.

Apesar do grande número de estudos a apoiar o perfil de segurança e de eficácia dos mais recentes métodos contraceptivos hormonais (tabela I), ainda existe incerteza relativamente às potenciais consequências associadas a pequenas alterações metabólicas causadas por estes fármacos. Além disso, não é possível prever qual o perfil de efeitos secundários que estaremos dispostos a aceitar. A contraceção feminina é facilmente justificada já que, geralmente, apresenta menos riscos para a

utilizadora em comparação com os benefícios da evicção de uma gravidez não planeada. No caso dos homens, os riscos são indiretos e maioritariamente biopsicossociais como prevenção da paternidade e das obrigações associadas à mesma, sendo mais difíceis de definir⁵¹. Perante estas complexidades, tem sido sugerido um modelo de risco partilhado para avaliar a relação risco-benefício da contraceção masculina suportada na natureza interdependente do planeamento familiar⁵¹.

Contraceção Não hormonal

Os métodos de contraceção masculina tradicionais são a abstinência periódica, o coito interrompido, o preservativo e a vasectomia. No entanto, os métodos tradicionais reversíveis não são confiáveis, e a vasectomia, apesar de confiável, é potencialmente irreversível^{3,52}.

Para além dos esforços realizados na procura de contraceptivos hormonais masculinos, eficazes e reversíveis, também tem existido interesse crescente no desenvolvimento de novos métodos não hormonais. A contraceção masculina não hormonal define-se por contraceção sem recurso a administração de androgénios ou fármacos supressores do EHHT⁵³, evitando potenciais efeitos adversos associados à desregulação hormonal.

Apesar da dificuldade em identificar alvos moleculares no espermatozoide humano e transpor os alvos encontrados de modelos animais para modelos humanos, nos últimos anos foram desenvolvidos vários compostos com ação em proteínas envolvidas na espermatogénese e em funções fisiológicas dos espermatozoides, tendo muitos já atingido fases pré-clínicas.

Métodos Tradicionais

O método da abstinência sexual periódica baseia-se na compreensão do ciclo ovulatório da mulher e na limitação das relações sexuais aos dias “seguros”⁵⁴. É possível dividir o ciclo ovulatório fisiológico numa fase fértil e numa infértil. Assim, o “período seguro” é uma definição probabilística assente no pressuposto de que a conceção é máxima durante o período fértil e mínima durante o período infértil⁵⁴. Apesar de o método de abstinência periódica se ter demonstrado altamente eficaz quando usado de forma perfeita (5 conceções por 100 pessoas-ano), a adesão sem erros é difícil para muitos casais e o seu uso típico está associada a altas taxas de falência (24 conceções por 100 pessoas-ano)³. Assim, embora seja um método seguro sem efeitos adversos, tem uma aplicabilidade limitada por ser pouco confiável, inflexível e estar dependente da força de vontade do casal, muitas vezes imprevisível devido à espontaneidade associada às relações sexuais.

O coito interrompido, em teoria, tem uma eficácia potencialmente semelhante à dos preservativos na prevenção da gravidez⁵⁵. O uso perfeito do coito interrompido tem uma taxa de falência de 4 concepções por 100 pessoas-ano em comparação com 2 concepções por 100 pessoas-ano para os preservativos³. Em termos de uso comum, no primeiro ano de uso, a taxa de falência do coito interrompido é de cerca de 22%, comparável aos 18% associados ao uso de preservativo³. Este método é teoricamente seguro, eficaz e prático visto que não tem custos nem necessita de dispositivos, no entanto, interfere com o prazer das relações sexuais e pode conduzir a uma alta taxa de insucesso já que pressupõe autocontrole masculino preciso.

Os preservativos são um método contraceptivo de barreira que também previne a propagação de várias doenças sexualmente transmissíveis⁵⁶. Os preservativos de látex têm uma eficácia moderada na prevenção da gravidez com uma taxa de falha no seu uso típico de 18%³. À semelhança dos problemas associados ao coito interrompido, as principais limitações dos preservativos são as taxas de insucesso elevadas e a interferência na fluidez e espontaneidade inerentes à relação sexual⁵⁶.

A vasectomia é um método de esterilização masculina a longo prazo seguro, eficaz e barato que consiste na laqueação dos ductos deferentes de forma a impedir a ejaculação de espermatozoides. Podem ser usados dois tipos de técnicas cirúrgicas na vasectomia, a técnica incisional tradicional e a vasectomia sem bisturi. Na segunda técnica usam-se pinças afiadas que perfuram a pele, preservando melhor a integridade escrotal e minimizando o risco de complicações clínicas como hematomas, hemorragia e infeção⁵⁷. Além disso, esta técnica cirúrgica permite também reduzir o tempo de cirurgia e permite que as atividades sexuais sejam retomadas mais rapidamente⁵⁷.

O maior inconveniente da vasectomia como método contraceptivo é a sua reversibilidade limitada. Embora a vasectomia deva ser considerada permanente, foram registadas taxas de reversão de 2,4% 12 a 15 anos após a vasectomia e taxas de reversão especialmente elevadas em indivíduos jovens que realizaram a vasectomia entre os 20 e os 24 anos (11,1%)⁵². Apesar de quase todos os sujeitos que efetuam reversão da vasectomia por vasovasostomia microcirúrgica apresentarem patência dos ductos deferentes, a taxa de concepção cumulativa aos 12 meses é de 50% em comparação com 80 - 85% dos indivíduos não vasectomizados no passado⁵². Outra barreira ao uso da vasectomia é o período de latência até atingimento de eficácia contraceptiva. Após a intervenção cirúrgica são necessários cerca de 3 meses para atingir azoospermia ou oligozoospermia severa, concordantes com uma contraceção eficaz⁵⁸, o que impõe o uso de contraceção adicional neste período.

Assim, apesar da alta eficácia anticoncepcional deste método, a não completa reversibilidade e as outras complicações associadas limitam o seu uso para a generalidade da população.

Novos Métodos

Métodos com oclusão do ducto deferente

O ducto deferente tem demonstrado ser um local adequado para a intervenção contraceptiva no sexo masculino, comprovado historicamente pelo uso da vasectomia. No entanto, o facto de ser uma intervenção cirúrgica e a sua reversão ser um procedimento complexo com taxas de falência consideráveis, abriu portas ao desenvolvimento de novos métodos ducto-oclusivos⁵⁹.

Estes métodos vaso-oclusivos demonstram ter vários mecanismos de ação possíveis, incluindo o bloqueio reversível do transporte de espermatozoides através dos ductos deferentes e a indução de alterações estruturais nos espermatozoides⁵⁹.

A Inibição Reversível de Espermatozoides Sob Orientação (RISUG) está a ser investigada na Índia há mais de 40 anos e consiste na injeção de anidrido maleico de estireno (AME) dissolvido em dimetilsulfóxido no lúmen dos ductos deferentes⁵⁹. Ensaios clínicos iniciais de fase I e fase II mostraram que a injeção bilateral de AME nos ductos deferentes era segura e induzia azoospermia sustentada em todos os sujeitos, prevenindo a concepção durante pelo menos 1 ano^{60,61}. Em 2019, Sharma *et al.* publicaram o primeiro ensaio clínico de fase III para avaliar a eficácia da RISUG em 139 homens voluntários⁶². A RISUG mostrou suprimir as concentrações de espermatozoides no ejaculado, tendo 82,7% dos sujeitos atingido azoospermia em 1 mês e 17,3% em 3 a 6 meses. No período de realização deste ensaio não aconteceram gravidezes e apenas em 4,3% dos homens não foi possível realizar a técnica de oclusão dos ductos deferentes com RISUG devido a complicações associadas ao procedimento⁶². Assim como nos ensaios de fase I e II, foram relatados poucos efeitos adversos que resolveram em menos de 30 dias, nomeadamente, aumento escrotal e dor leve na região escrotal e inguinal⁶⁰⁻⁶². Apesar da reversibilidade da RISUG já ter sido demonstrada em modelos animais recorrendo a injeções intraductais de bicarbonato de sódio^{63,64} ou com recurso à estimulação percutânea mecânica e elétrica⁶⁵⁻⁶⁸, ainda não foi demonstrada em humanos.

Em 2010, a *Parsemus Foundation*, uma organização não governamental americana, adquiriu os direitos de propriedade intelectual da RISUG e formulou o VasalgelTM, um ácido de AME dissolvido em dimetilsulfóxido⁶⁹. O VasalgelTM, assim como a RISUG, age como barreira mecânica à passagem de espermatozoides. Ao contrário do AME usado na RISUG, a formulação do VasalgelTM tem uma produção mais simples e, devido à sua maior resistência à hidrólise, confere potencialmente maior estabilidade a longo prazo⁶⁹. Ainda não existem estudos em humanos com recurso ao VasalgelTM, mas ensaios pré-clínicos promissores mostraram ser capaz de suprimir as concentrações de espermatozoides para $< 1 \times 10^6/\text{mL}$ em menos de 30 dias⁶⁹ e que a injeção intraductal de bicarbonato de sódio reinstituiu concentrações normais de espermatozoides⁷⁰. Apesar desta

supressão eficaz, a reversão do Vasalgel™ mostrou estar associada a alterações morfológicas e de mobilidade dos espermatozoides persistentes, as quais podem pôr em causa a reversibilidade deste método⁷⁰.

Métodos Térmicos

Sabe-se que a elevação da temperatura testicular está associada à supressão da espermatogénese⁷¹⁻⁷³. Alguns ensaios clínicos procuraram desenvolver estratégias contraceptivas com base neste princípio, nomeadamente recorrendo a suportes escrotais justos ao corpo^{74,75}. Apesar de se ter demonstrado uma diminuição reversível das concentrações de espermatozoides no ejaculado, esta supressão não foi de magnitude suficiente para ser considerado um método anticoncecional eficaz^{73,75}.

Mais recentemente, foram realizados alguns ensaios experimentais inovadores com nanopartículas de óxido de ferro e de ouro^{76,77}. As nanopartículas de óxido de ferro (NPOF) são especialmente promissoras, já que podem administradas por via intravenosa⁷⁷ ao invés das nano partículas de ouro que devem ser administradas diretamente no testículo⁷⁶. As NPOF acumulam-se nos testículos e, posteriormente, podem sofrer efeito de campos eletromagnéticos externos⁷⁷. Assim, é possível gerar energia térmica nas nanopartículas, aumentando a temperatura testicular até 37-45 °C e suprimindo a espermatogénese^{71,77}. Apesar do uso destas nanopartículas anticoncepcionais parecer promissor, o seu perfil de segurança e a sua eficácia em humanos ainda precisam de ser demonstradas.

Métodos Químicos

A falta de métodos contraceptivos hormonais masculinos e os seus efeitos adversos documentados no passado impulsionou a procura de fármacos não hormonais capazes de inibir a espermatogénese e/ou funções dos espermatozoides (tabela II).

O Gossypol é um polifenol presente no algodoeiro (*Gossypium sp.*) com propriedades anticoncepcionais⁷⁸. Este composto foi descoberto na China durante os anos 60 após o diagnóstico de infertilidade em homens que usavam óleo de sementes do algodão para confeção de refeições⁷⁹. Com o intuito de encontrar novos métodos contraceptivos masculinos, iniciaram-se vários ensaios clínicos na China recorrendo ao uso de Gossypol^{80,81}. Estes ensaios mostraram que, apesar de altamente eficaz, o Gossypol tinha uma janela terapêutica estreita, aparentava ser irreversível e estava associado a hipocaliemia^{80,81}. Ao longo dos anos foram feitos esforços na tentativa de minimizar estes efeitos adversos sem resultados positivos, o que levou ao abandono deste composto como método contraceptivo não hormonal⁸².

O segundo contraceptivo masculino natural investigado na China foi o extrato de *Trypterigium wilfordii*, cujo composto ativo se chama Triptolide⁸³. Este composto é usado na medicina tradicional chinesa há centenas de anos para o tratamento tanto de artrite reumatoide como de doenças dermatológicas⁸³ e mostrou ter como efeitos adversos a azoospermia e necrozoospermia (Yu, 1981, citado em Qian, 1987⁸³). Assim como o Gossypol, também o Triptolide se associou a infertilidade irreversível, levando ao abandono deste composto como método contraceptivo masculino⁸⁴.

A vitamina A e o ácido retinoico são essenciais para o início e manutenção da espermatogénese⁸⁵. Animais nocautes para o recetor do ácido retinoico α (RAR α) são inférteis^{86,87}, o que sugere que a administração de antagonistas RAR α ou inibidores da síntese de ácido retinoico possam suprimir a espermatogénese no homem. O BMS-189452 é um antagonista RAR que mostrou causar infertilidade reversível em 100% dos ratos testados quando administrado oralmente^{88,89}. Apesar de nos primeiros ensaios com recurso ao BMS-189452 se ter evidenciado hepatotoxicidade significativa⁸⁸, estudos com doses mais baixas não demonstraram este efeito adverso, mantendo a eficácia contraceptiva⁸⁹. O WIN 18.446 é um inibidor da biossíntese do ácido retinóico⁹⁰ testicular que demonstrou inibir a espermatogénese reversivelmente⁹¹. Apesar da sua eficácia contraceptiva, a investigação associada a este composto foi abandonada devido a reações tipo *dissulfiram*, caracterizadas por vômitos, sudorese e palpitações quando o WIN 18.446 era associado ao consumo de álcool⁹¹.

Outro potencial alvo contraceptivo não hormonal é a Proteína inibidora da protease do epidídimo (EPPIN), uma proteína de superfície específica do espermatozoide com funções antimicrobianas⁹² e de sobrevivência⁹³. Ensaios clínicos em primatas mostram que anticorpos ou compostos orgânicos como EP055 podem estabelecer ligação à EPPIN resultando na redução de mobilidade do espermatozoide e consequente infertilidade^{93,94}. Compostos como a EP055 parecem promissores, mas ainda é necessário demonstrar a sua segurança e a eficácia antes da realização de ensaios em humanos.

A Lonidamida é um agente antineoplásico⁹⁵ com a capacidade de destruir as junções celulares Espermatíde-Sertoli, causando descamação das células germinativas do epitélio seminífero⁹⁶. Devido ao facto da Lonidamida apresentar uma janela terapêutica estreita⁹⁶ foram desenvolvidos derivados com propriedades anticoncepcionais semelhantes com perfis de segurança mais favoráveis. A Adjudina é um derivado da Lonidamida que interfere com a capacidade de adesão Espermatíde-Sertoli, resultando numa espermatogénese prematura, em espermatozoides não funcionais e em infertilidade⁹⁶⁻⁹⁸. A administração de 50 mg/kg duas vezes por semana mostrou induzir infertilidade em 100% dos ratos, apesar de induzir toxicidade hepática⁹⁹. O H2-Gamendazol

é um derivado da Adjudina que também interfere com o normal funcionamento da espermatogénese¹⁰⁰. A administração oral de 6 mg/kg a ratos mostrou-se eficaz na indução de infertilidade, no entanto, apenas 57% apresentaram reversibilidade às 2 semanas¹⁰⁰. Apesar de altamente eficazes na indução de infertilidade, tanto a Adjudina como o H2-Gamendazol apresentam toxicidade severa em doses mais elevadas o que pode comprometer o perfil de segurança destes fármacos e limitar a sua implementação como anticoncepcional no futuro^{99,100}.

À semelhança dos derivados da Lonidamida, as Indenopiridinas como o CDB-4022 (RTI-4587-073) também inibem a produção de espermatozoides através da indução de disfunção das células de Sertoli^{101,102}. O CDB-4022 inibe a produção de proteínas responsáveis pela ligação Espermátide-Sertoli, resultando num aumento da apoptose de células germinativas e na redução de mobilidade dos espermatozoides^{101,103}. Ensaios clínicos mostraram que o CDB-4022 é eficaz na inibição da espermatogénese em animais e que a cessação do tratamento resulta na reversão total das concentrações de espermatozoides sem efeitos secundários aparentes^{101,103-105}.

Conclusão

Os novos métodos contraceptivos masculinos têm o potencial de revolucionar o planeamento familiar e proporcionar aos homens e casais um maior leque de opções para prevenir a gravidez não desejada. A investigação na área da contraceção masculina sofreu uma grande evolução nas últimas décadas, incluindo métodos hormonais e não hormonais.

O desenvolvimento de associações androgénio-progestativo passíveis de ser administradas sob a forma intramuscular, transdérmica ou oral mostraram resultados promissores em ensaios clínicos, sendo seguras a curto prazo, reversíveis e, aparentemente, mais eficazes do que os preservativos. No entanto, ainda há alguns desafios a superar, tais como, determinar a sua segurança e eficácia a longo prazo, encontrar um regime que minimize efeitos adversos e os tempos de latência necessários ao atingimento de eficácia e reversão contraceptiva.

Os métodos contraceptivos masculinos não hormonais também mostraram grande evolução nas últimas décadas. Estes têm o potencial de evitar alterações nas concentrações de testosterona sérica, associando-se a um melhor perfil de efeitos adversos. Métodos não hormonais como vasectomia, abstinência e preservativos mantêm-se populares devido à sua acessibilidade e efeitos colaterais mínimos. No entanto, a vasectomia é potencialmente irreversível e os preservativos/abstinência têm baixa taxa de eficácia contraceptiva. Os estudos de eficácia relativos à contraceção não hormonal apenas existem para métodos de oclusão dos ductos deferentes e

ainda carecem de investigação futura relativamente à sua segurança e reversibilidade. Vários alvos químicos muito promissores têm sido propostos e estão em fases pré-clínicas de desenvolvimento. Apesar de atualmente apresentarem desafios importantes quanto à sua reversibilidade, estes fármacos são de particular interesse devido à sua ação altamente dirigida à espermatogénese.

Os riscos associados a uma gravidez não desejada para a saúde do homem são indiretos, pressupondo considerações regulatórias importantes relativamente ao uso dos mesmos e ao perfil de efeitos secundários associados que estaremos dispostos a aceitar. Um modelo de risco partilhado para avaliar a relação risco-benefício da contraceção masculina é um pressuposto necessário antes da comercialização da maioria dos novos métodos contraceptivos masculinos.

Assim, o objetivo da criação de novos métodos contraceptivos masculinos é fornecer um menu de escolhas contraceptivas, para aumentar a partilha da responsabilidade contraceptiva, para melhorar a igualdade de género e para proporcionar aos homens mais escolhas e controlo sobre os seus próprios corpos.

Apêndice

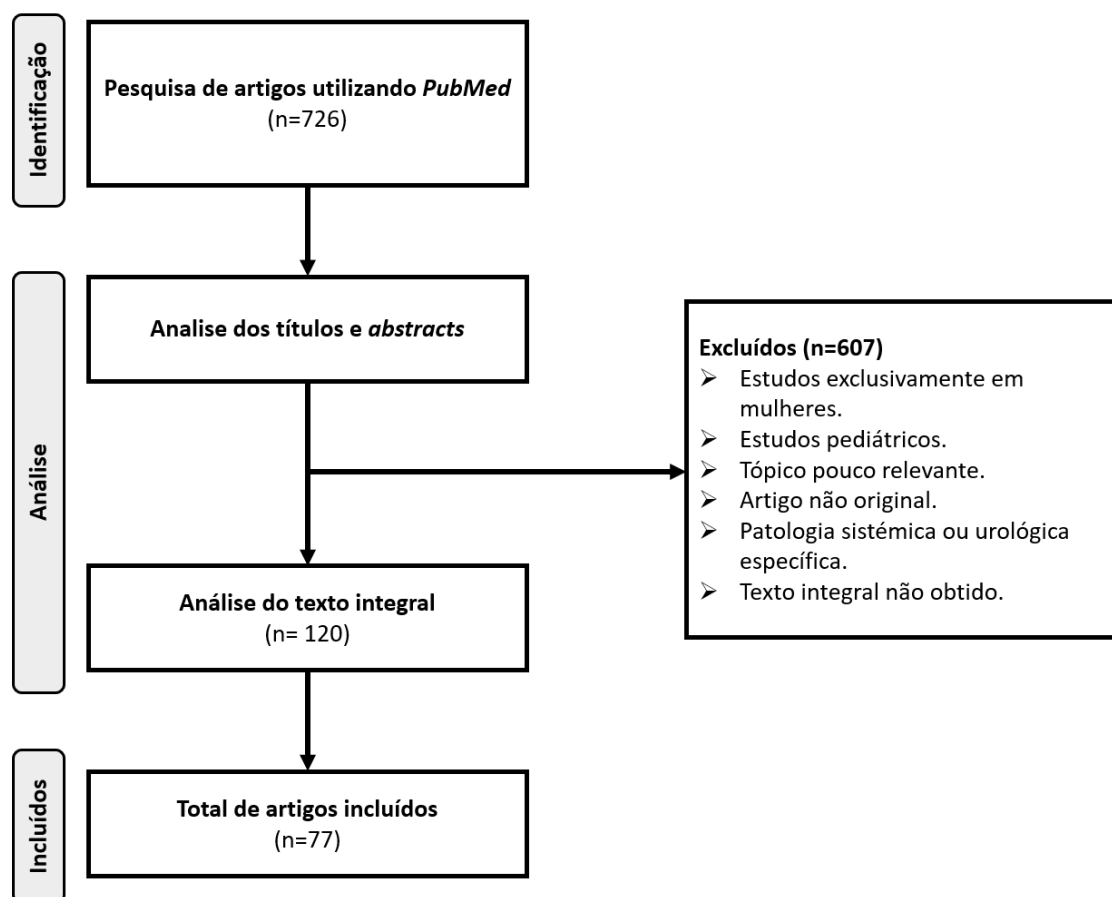


Figura 1 - Fluxograma demonstrativo da seleção de artigos

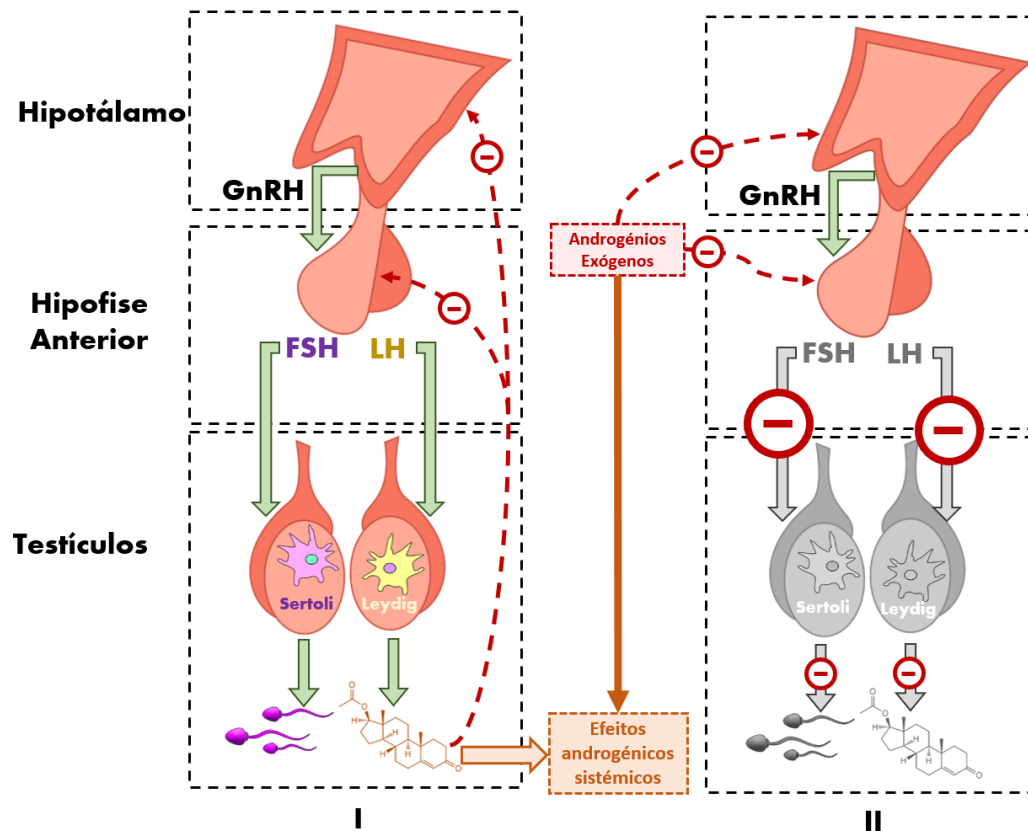


Figura 2 - Eixo Hipotálamo-Hipófise-Testículo – O eixo hipotálamo-hipófise-testículo normal é representado à esquerda. As setas verdes representam estimulação e as setas vermelhas tracejadas representam inibição. À direita está representado o efeito dos contraceptivos hormonais masculinos em que a administração de andrógenos exógenos suprime a liberação de GnRH pelo hipotálamo e de FSH e LH pela hipófise, suprimindo a estimulação hormonal nos testículos, necessária à espermatogênese. Adaptado de Thirumalai *et al.* 2021⁷.

Tabela I - Ensaios de eficácia contraceptiva: androgénios e associação androgénio-progestativo.

Regime Androgénio Progestativo		Número Indivíduos Avaliados	Limiar	% Indivíduos que atingiram o threshold	Eficácia (Conceções / 100 pessoas ano)	Artigo
ET 200 mg/semana	N/A	271	0	70	0.8 (0.0-4,5)	WHO ¹³
ET 200 mg/semana	N/A	357	< 3 x10 ⁶ E/mL	97,8	1.4 (0.4-3.7)	WHO ¹⁴
Implantes T 800 ou 1200 mg / 4 meses	N/A	29	< 1x10 ⁶ E/mL	72	0 (N/A- N/A)	McLachlan <i>et al.</i> ¹⁵
UT 1g + 500 mg/mês	N/A	308	< 3x10 ⁶ E/mL	97.1	2.3 (0.5 -4.2)	Gu <i>et al.</i> ¹⁸
UT 1g + 500 mg/mês	N/A	1045	< 1x10 ⁶ E/mL	95.2	1.1 (0.4 - 1.8)	Gu <i>et al.</i> ¹⁹
Implantes T / 4-6 meses	AMDP 300 mg / 3 meses	55	< 1x10 ⁶ E/mL	94	0.0 (0.0 - 8.0)	Turner <i>et al.</i> ²¹
UT 1g / 8 semanas	EN-NTE 200 mg / 8 semanas	320	< 1x10 ⁶ E/mL	95.9	2.2 (0.8 - 5.8)	Behre <i>et al.</i> ²²

Tabela II – Principais métodos contraceptivos químicos não hormonais.

Método Químico	Mecanismo de ação	Efeito	Fase investigação	Desafios
Gossypol ⁷⁸⁻⁸²	Desconhecido.	Redução da concentração e motilidade dos espermatozoides. Indução de morfologia anormal.	Estudos de fase III (Abandonado)	Janela terapêutica estreita e esterilidade irreversível.
Triptolide ^{83,84}	Desconhecido.	Redução da concentração e motilidade dos espermatozoides.	Estudos de fase I (Abandonado)	Imunossupressão e esterilidade irreversível.
BMS-189452 ^{88,89}	Pan-antagonismo do RAR.	Redução da concentração de espermatozoides.	Estudos de fase I (Em investigação)	Este e outros antagonistas RAR mais específicos em investigação.
WIN 18.446 ^{90,91}	Inibição da síntese do Ácido Retinóico.	Redução da concentração de espermatozoides.	Estudos de fase I	Abandonado devido a reações dissulfiram.
EP055 ⁹²⁻⁹⁴	Inibição da protease do epidídimo.	Redução da mobilidade dos espermatozoides.	Estudos de fase I (Em investigação)	Necessário avaliar efeitos a longo prazo em animais e desenvolver formulações orais.
Adjudina ⁹⁶⁻⁹⁸	Destruição das junções Espermátide-Sertoli.	Redução da concentração e mobilidade de espermatozoides. Indução de morfologia anormal.	Estudos de fase I (Em investigação)	Custo económico alto e produção de autoanticorpos anti-FSH.
H2-Gamendazol ¹⁰⁰	Destruição das junções Espermátide-Sertoli.	Redução da concentração e mobilidade de espermatozoides. Indução de morfologia anormal.	Estudos de fase I (Em investigação)	Toxicidade e esterilidade irreversível.
Indenopiridinas ^{101-103,105}	Inibição de funções celulares nas células de Sertoli.	Redução da concentração e mobilidade de espermatozoides.	Estudos de fase I (Em investigação)	Avaliação de efeitos a longo prazo e avaliação de perfis de segurança em animais.

Bibliografia

1. Bearak JM, Popinchalk A, Beavin C, et al. Country-specific estimates of unintended pregnancy and abortion incidence: a global comparative analysis of levels in 2015–2019. *BMJ Global Health* 2022;7(3):e007151. DOI: 10.1136/bmjgh-2021-007151.
2. UNPF UNPF. State of World Population 2022: United Nations, 2022. Accessed 22 February 2023. <https://www.unfpa.org/swp2022>.
3. Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception* 2011;83(5):397-404. DOI: 10.1016/j.contraception.2011.01.021.
4. Yang F, Li J, Dong L, et al. Review of Vasectomy Complications and Safety Concerns. *The World Journal of Men's Health* 2021;39(3):406. DOI: 10.5534/wjmh.200073.
5. Martin CW, Anderson RA, Cheng L, et al. Potential impact of hormonal male contraception: cross-cultural implications for development of novel preparations. *Hum Reprod* 2000;15(3):637-45. DOI: 10.1093/humrep/15.3.637.
6. Heinemann K, Saad F, Wiesemes M, White S, Heinemann L. Attitudes toward male fertility control: results of a multinational survey on four continents. *Hum Reprod* 2005;20(2):549-56. DOI: 10.1093/humrep/deh574.
7. Thirumalai A, Amory JK. Emerging approaches to male contraception. *Fertil Steril* 2021;115(6):1369-1376. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.03.047.
8. Marcelli M, Mediwala SN. Male hypogonadism: a review. *J Investig Med* 2020;68(2):335-356. DOI: 10.1136/jim-2019-001233.
9. Liu PY, Swerdloff RS, Anawalt BD, et al. Determinants of the Rate and Extent of Spermatogenic Suppression during Hormonal Male Contraception: An Integrated Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008;93(5):1774-1783. DOI: 10.1210/jc.2007-2768.
10. Huhtaniemi I, Nikula H, Rannikko S. Pituitary-testicular function of prostatic cancer patients during treatment with a gonadotropin-releasing hormone agonist analog. I. Circulating hormone levels. *J Androl* 1987;8(6):355-62. DOI: 10.1002/j.1939-4640.1987.tb00975.x.
11. Morse HC, Horike N, Rowley MJ, Heller CG. Testosterone concentrations in testes of normal men: effects of testosterone propionate administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1973;37(6):882-6. DOI: 10.1210/jcem-37-6-882.
12. McLachlan RI, O'Donnell L, Stanton PG, et al. Effects of testosterone plus medroxyprogesterone acetate on semen quality, reproductive hormones, and germ cell populations in normal young men. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(2):546-56. DOI: 10.1210/jcem.87.2.8231.
13. WHO. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia in normal men. World Health Organization Task Force on methods for the regulation of male fertility. *Lancet* 1990;336(8721):955-9. DOI: 10.1016/0140-6736(90)92416-F.
14. WHO. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia and oligozoospermia in normal men. *Fertil Steril* 1996;65(4):821-9. DOI: 10.1016/S0015-0282(16)58221-1.
15. McLachlan RI, McDonald J, Rushford D, Robertson DM, Garrett C, Baker HW. Efficacy and acceptability of testosterone implants, alone or in combination with a 5 α -reductase inhibitor, for male hormonal contraception. *Contraception* 2000;62(2):73-8. DOI: 10.1016/s0010-7824(00)00139-6.

16. Handelsman DJ, Conway AJ, Boylan LM. Suppression of human spermatogenesis by testosterone implants. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75(5):1326-32. DOI: 10.1210/jcem.75.5.1430094.
17. Zhang GY, Gu YQ, Wang XH, Cui YG, Bremner WJ. A pharmacokinetic study of injectable testosterone undecanoate in hypogonadal men. *J Androl* 1998;19(6):761-8.
18. Gu YQ, Wang XH, Xu D, et al. A multicenter contraceptive efficacy study of injectable testosterone undecanoate in healthy Chinese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(2):562-8. DOI: 10.1210/jc.2002-020447.
19. Gu Y, Liang X, Wu W, et al. Multicenter contraceptive efficacy trial of injectable testosterone undecanoate in Chinese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(6):1910-5. DOI: 10.1210/jc.2008-1846.
20. Handelsman DJ, Conway AJ, Howe CJ, Turner L, Mackey MA. Establishing the minimum effective dose and additive effects of depot progestin in suppression of human spermatogenesis by a testosterone depot. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(11):4113-21. DOI: 10.1210/jcem.81.11.8923869.
21. Turner L, Conway AJ, Jimenez M, et al. Contraceptive efficacy of a depot progestin and androgen combination in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(10):4659-67. DOI: 10.1210/jc.2003-030107.
22. Behre HM, Zitzmann M, Anderson RA, et al. Efficacy and Safety of an Injectable Combination Hormonal Contraceptive for Men. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(12):4779-4788. DOI: 10.1210/jc.2016-2141.
23. Bagatell CJ, Matsumoto AM, Christensen RB, Rivier JE, Bremner WJ. Comparison of a gonadotropin releasing-hormone antagonist plus testosterone (T) versus T alone as potential male contraceptive regimens. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77(2):427-32. DOI: 10.1210/jcem.77.2.8345047.
24. Page ST, Amory JK, Anawalt BD, 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. DOI: 10.1210/jc.2006-1411.
25. Pavlou SN, Brewer K, Farley MG, et al. Combined administration of a gonadotropin-releasing hormone antagonist and testosterone in men induces reversible azoospermia without loss of libido. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73(6):1360-9. DOI: 10.1210/jcem-73-6-1360.
26. Tom L, Bhasin S, Salameh W, et al. Induction of azoospermia in normal men with combined Nal-Glu gonadotropin-releasing hormone antagonist and testosterone enanthate. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75(2):476-83. DOI: 10.1210/jcem.75.2.1639948.
27. Behre HM, Kliesch S, Lemcke B, von Eckardstein S, Nieschlag E. Suppression of spermatogenesis to azoospermia by combined administration of GnRH antagonist and 19-nortestosterone cannot be maintained by this non-aromatizable androgen alone. *Hum Reprod* 2001;16(12):2570-7. DOI: 10.1093/humrep/16.12.2570.
28. Roth MY, Dudley RE, Hull L, et al. Steady-state pharmacokinetics of oral testosterone undecanoate with concomitant inhibition of 5 α -reductase by finasteride. *International Journal of Andrology* 2011;34(6pt1):541-547. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2010.01120.x.
29. Nieschlag E, Hoogen H, Bölk M, Schuster H, Wickings EJ. Clinical trial with testosterone undecanoate for male fertility control. *Contraception* 1978;18(6):607-14. DOI: 10.1016/0010-7824(78)90045-8.

30. Blithe DL. Pipeline for contraceptive development. *Fertility and sterility* 2016;106(6):1295-1302. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.07.1115.
31. Attardi BJ, Hild SA, Reel JR. Dimethandrolone undecanoate: a new potent orally active androgen with progestational activity. *Endocrinology* 2006;147(6):3016-26. DOI: 10.1210/en.2005-1524.
32. Attardi BJ, Marck BT, Matsumoto AM, Koduri S, Hild SA. Long-term effects of dimethandrolone 17 β -undecanoate and 11 β -methyl-19-nortestosterone 17 β -dodecylcarbonate on body composition, bone mineral density, serum gonadotropins, and androgenic/anabolic activity in castrated male rats. *J Androl* 2011;32(2):183-92. DOI: 10.2164/jandrol.110.010371.
33. Hild SA, Attardi BJ, Koduri S, Till BA, Reel JR. Effects of synthetic androgens on liver function using the rabbit as a model. *J Androl* 2010;31(5):472-81. DOI: 10.2164/jandrol.109.009365.
34. Ayoub R, Page ST, Swerdloff RS, et al. Comparison of the single dose pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of two novel oral formulations of dimethandrolone undecanoate (DMAU): a potential oral, male contraceptive. *Andrology* 2017;5(2):278-285. DOI: 10.1111/andr.12303.
35. Thirumalai A, Ceponis J, Amory JK, et al. Effects of 28 Days of Oral Dimethandrolone Undecanoate in Healthy Men: A Prototype Male Pill. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104(2):423-432. DOI: 10.1210/jc.2018-01452.
36. Yuen F, Thirumalai A, Pham C, et al. Daily Oral Administration of the Novel Androgen 11 β -MNTDC Markedly Suppresses Serum Gonadotropins in Healthy Men. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(3):e835-47. DOI: 10.1210/clinem/dgaa032.
37. Decisions H, Health EKSNIoC, Development H, Center LfBlah-UM, Washington Uo. Study of Spermatogenesis Suppression With DMAU Alone or With LNG Versus Placebo Alone in Normal Men. *ClinicalTrials.gov* identifier: NCT03455075. Updated August 12, 2019. Accessed February 28, 2023 <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03455075>; 2018.
38. Wu S, Yuen F, Swerdloff RS, et al. Safety and Pharmacokinetics of Single-Dose Novel Oral Androgen 11 β -Methyl-19-Nortestosterone-17 β -Dodecylcarbonate in Men. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104(3):629-638. DOI: 10.1210/jc.2018-01528.
39. Roth MY, Ilani N, Wang C, et al. Characteristics associated with suppression of spermatogenesis in a male hormonal contraceptive trial using testosterone and Nestorone[®] gels. *Andrology* 2013;1(6):899-905. DOI: 10.1111/j.2047-2927.2013.00135.x.
40. Kim ED, Crosnoe L, Bar-Chama N, Khera M, Lipshultz LI. The treatment of hypogonadism in men of reproductive age. *Fertility and Sterility* 2013;99(3):718-724. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.10.052.
41. Anawalt BD, Roth MY, Ceponis J, et al. Combined nestorone–testosterone gel suppresses serum gonadotropins to concentrations associated with effective hormonal contraception in men. *Andrology* 2019;7(6):878-887. DOI: 10.1111/andr.12603.
42. Ilani N, Roth MY, Amory JK, et al. A New Combination of Testosterone and Nestorone Transdermal Gels for Male Hormonal Contraception. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2012;97(10):3476-3486. DOI: 10.1210/jc.2012-1384.
43. Decisions H, Council P, Health EKSNIoC, Development H. Study of Daily Application of Nestorone[®] (NES) and Testosterone (T) Combination Gel for Male Contraception. *ClinicalTrials.gov* identifier: NCT03452111. Updated December 20, 2022. Accessed February 28, 2023: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03452111>;

44. Ilani N, Liu PY, Swerdloff RS, Wang C. Does ethnicity matter in male hormonal contraceptive efficacy? *Asian journal of andrology* 2011;13(4):579. DOI: 10.1038/aja.2010.133.
45. Clermont Y. Kinetics of spermatogenesis in mammals: seminiferous epithelium cycle and spermatogonial renewal. *Physiol Rev* 1972;52(1):198-236. DOI: 10.1152/physrev.1972.52.1.198.
46. Liu PY, Swerdloff RS, Christenson PD, Handelsman DJ, Wang C. Rate, extent, and modifiers of spermatogenic recovery after hormonal male contraception: an integrated analysis. *Lancet* 2006;367(9520):1412-20. DOI: 10.1016/s0140-6736(06)68614-5.
47. Yu S, Rubin M, Geevarughese S, Pino JS, Rodriguez HF, Asghar W. Emerging technologies for home-based semen analysis. *Andrology* 2018;6(1):10-19. DOI: 10.1111/andr.12441.
48. Nieschlag E. Clinical trials in male hormonal contraception. *Contraception* 2010;82(5):457-70. DOI: 10.1016/j.contraception.2010.03.020.
49. Anawalt BD, Amory JK, Herbst KL, et al. Intramuscular testosterone enanthate plus very low dosage oral levonorgestrel suppresses spermatogenesis without causing weight gain in normal young men: a randomized clinical trial. *J Androl* 2005;26(3):405-13. DOI: 10.2164/jandrol.04135.
50. Isidori AM, Giannetta E, Greco EA, et al. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63(3):280-93. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2005.02339.x.
51. Campelia GD, Abbe C, Nickels LM, McElmeel E, Amory JK. "Shared risk": Reframing risk analysis in the ethics of novel male contraceptives. *Contraception* 2020;102(2):67-69. DOI: 10.1016/j.contraception.2020.05.014.
52. Holman CD, Wisniewski ZS, Semmens JB, Rouse IL, Bass AJ. Population-based outcomes after 28,246 in-hospital vasectomies and 1,902 vasovasostomies in Western Australia. *BJU Int* 2000;86(9):1043-9. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2000.00977.x.
53. Nya-Ngatchou JJ, Amory JK. New approaches to male non-hormonal contraception. *Contraception* 2013;87(3):296-9. DOI: 10.1016/j.contraception.2012.08.016.
54. WHO. A prospective multicentre trial of the ovulation method of natural family planning. III. Characteristics of the menstrual cycle and of the fertile phase. *Fertil Steril* 1983;40(6):773-8. DOI: 10.1016/S0015-0282(16)47478-9
55. Kost K, Singh S, Vaughan B, Trussell J, Bankole A. Estimates of contraceptive failure from the 2002 National Survey of Family Growth. *Contraception* 2008;77(1):10-21. DOI: 10.1016/j.contraception.2007.09.013.
56. Mahdy H, Shaeffer AD, McNabb DM. Condoms. In: StatPearls [Internet] Treasure Island (FL). StatPearls Publishing. April 21, 2022 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470385/>.
57. Cook LA, Van Vliet H, Lopez LM, Pun A, Gallo MF. Vasectomy occlusion techniques for male sterilization. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(2):Cd003991. DOI: 10.1002/14651858.CD003991.pub3.
58. Griffin T, Tooher R, Nowakowski K, Lloyd M, Maddern G. How little is enough? The evidence for post-vasectomy testing. *J Urol* 2005;174(1):29-36. DOI: 10.1097/01.ju.0000161595.82642.fc.
59. Misro M, Guha SK, Singh H, Mahajan S, Ray AR, Vasudevan P. Injectable non-occlusive chemical contraception in the male-I. *Contraception* 1979;20(5):467-73. DOI: 10.1016/0010-7824(79)90052-0.

60. Guha SK, Singh G, Anand S, Ansari S, Kumar S, Koul V. Phase I clinical trial of an injectable contraceptive for the male. *Contraception* 1993;48(4):367-75. DOI: 10.1016/0010-7824(93)90082-i.
61. Guha SK, Singh G, Ansari S, et al. Phase II clinical trial of a vas deferens injectable contraceptive for the male. *Contraception* 1997;56(4):245-50. DOI: 10.1016/s0010-7824(97)00142-x.
62. Sharma RS, Mathur AK, Singh R, et al. Safety & efficacy of an intravasal, one-time injectable & non-hormonal male contraceptive (RISUG): A clinical experience. *Indian J Med Res* 2019;150(1):81-86. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_635_18.
63. Koul V, Srivastav A, Guha SK. Reversibility with sodium bicarbonate of styrene maleic anhydride, an intravasal injectable contraceptive, in male rats. *Contraception* 1998;58(4):227-31. DOI: 10.1016/s0010-7824(98)00103-6.
64. Lohiya NK, Suthar R, Khandelwal A, Goyal S, Ansari AS, Manivannan B. Sperm characteristics and teratology in rats following vas deferens occlusion with RISUG and its reversal. *International Journal of Andrology* 2010;33(1):e198-e206. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2009.00992.x.
65. Guha SK. Non-invasive reversal of intraluminal vas deferens polymer injection-induced azoospermia--technology. *Asian J Androl* 1999;1(3):131-4.
66. Lohiya NK, Manivannan B, Mishra PK, Pathak N, Balasubramanian SP. Intravasal contraception with styrene maleic anhydride and its noninvasive reversal in langur monkeys (*Presbytis entellus entellus*). *Contraception* 1998;58(2):119-28. DOI: 10.1016/s0010-7824(98)00073-0.
67. Lohiya NK, Manivannan B, Mishra PK. Repeated vas occlusion and non-invasive reversal with styrene maleic anhydride for male contraception in langur monkeys. *Int J Androl* 2000;23(1):36-42. DOI: 10.1046/j.1365-2605.2000.00203.x.
68. Lohiya NK, Manivannan B, Mishra PK, Sriram S, Bhande SS, Panneerdoss S. Preclinical evaluation for noninvasive reversal following long-term vas occlusion with styrene maleic anhydride in langur monkeys. *Contraception* 2005;71(3):214-26. DOI: 10.1016/j.contraception.2004.08.016.
69. Waller D, Bolick D, Lissner E, Premanandan C, Gamerman G. Azoospermia in rabbits following an intravas injection of Vasalgel™. *Basic Clin Androl* 2016;26:6. DOI: 10.1186/s12610-016-0033-8.
70. Waller D, Bolick D, Lissner E, Premanandan C, Gamerman G. Reversibility of Vasalgel™ male contraceptive in a rabbit model. *Basic Clin Androl* 2017;27:8. DOI: 10.1186/s12610-017-0051-1.
71. Soufir JC. Hormonal, chemical and thermal inhibition of spermatogenesis: contribution of French teams to international data with the aim of developing male contraception in France. *Basic Clin Androl* 2017;27:3. DOI: 10.1186/s12610-016-0047-2.
72. Shahat AM, Rizzoto G, Kastelic JP. Amelioration of heat stress-induced damage to testes and sperm quality. *Theriogenology* 2020;158:84-96. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2020.08.034.
73. Kandeel FR, Swerdloff RS. Role of temperature in regulation of spermatogenesis and the use of heating as a method for contraception. *Fertil Steril* 1988;49(1):1-23. DOI: 10.1016/s0015-0282(16)59640-x.

74. Mieusset R, Bujan L. The potential of mild testicular heating as a safe, effective and reversible contraceptive method for men. *Int J Androl* 1994;17(4):186-91. DOI: 10.1111/j.1365-2605.1994.tb01241.x.
75. Wang C, McDonald V, Leung A, et al. Effect of increased scrotal temperature on sperm production in normal men. *Fertil Steril* 1997;68(2):334-9. DOI: 10.1016/s0015-0282(97)81525-7.
76. Li WQ, Sun CY, Wang F, et al. Achieving a new controllable male contraception by the photothermal effect of gold nanorods. *Nano Lett* 2013;13(6):2477-84. DOI: 10.1021/nl400536d.
77. Ding W, Chen Z, Gu Y, Chen Z, Zheng Y, Sun F. Magnetic Testis Targeting and Magnetic Hyperthermia for Noninvasive, Controllable Male Contraception via Intravenous Administration. *Nano Lett* 2021;21(14):6289-6297. DOI: 10.1021/acs.nanolett.1c02181.
78. Coutinho EM. Gossypol: a contraceptive for men. *Contraception* 2002;65(4):259-63. DOI: 10.1016/s0010-7824(02)00294-9.
79. Dodou K. Investigations on gossypol: past and present developments. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 2005;14(11):1419-1434. DOI: 10.1517/13543784.14.11.1419.
80. Liu GZ, Lyle KC, Cao J. Clinical trial of gossypol as a male contraceptive drug. Part I. Efficacy study. *Fertil Steril* 1987;48(3):459-61. DOI: 10.1016/s0015-0282(16)59418-7.
81. Liu GZ, Lyle KC. Clinical trial of gossypol as a male contraceptive drug. Part II. Hypokalemia study. *Fertil Steril* 1987;48(3):462-5. DOI: 10.1016/s0015-0282(16)59419-9.
82. Waites GM, Wang C, Griffin PD. Gossypol: reasons for its failure to be accepted as a safe, reversible male antifertility drug. *Int J Androl* 1998;21(1):8-12. DOI: 10.1046/j.1365-2605.1998.00092.x.
83. Qian SZ. *Tripterygium wilfordii*, a Chinese herb effective in male fertility regulation. *Contraception* 1987;36(3):335-45. DOI: 10.1016/0010-7824(87)90104-1.
84. Huynh PN, Hikim AP, Wang C, et al. Long-term effects of triptolide on spermatogenesis, epididymal sperm function, and fertility in male rats. *J Androl* 2000;21(5):689-99.
85. Vernet N, Dennefeld C, Rochette-Egly C, et al. Retinoic acid metabolism and signaling pathways in the adult and developing mouse testis. *Endocrinology* 2006;147(1):96-110. DOI: 10.1210/en.2005-0953.
86. Wolbach SB, Howe PR. TISSUE CHANGES FOLLOWING DEPRIVATION OF FAT-SOLUBLE A VITAMIN. *J Exp Med* 1925;42(6):753-77. DOI: 10.1084/jem.42.6.753.
87. Chung SS, Wang X, Wolgemuth DJ. Male sterility in mice lacking retinoic acid receptor alpha involves specific abnormalities in spermiogenesis. *Differentiation* 2005;73(4):188-98. DOI: 10.1111/j.1432-0436.2005.00018.x.
88. Schulze GE, Clay RJ, Mezza LE, Bregman CL, Buroker RA, Frantz JD. BMS-189453, a novel retinoid receptor antagonist, is a potent testicular toxin. *Toxicol Sci* 2001;59(2):297-308. DOI: 10.1093/toxsci/59.2.297.
89. Chung SS, Wang X, Roberts SS, Griffey SM, Reczek PR, Wolgemuth DJ. Oral administration of a retinoic Acid receptor antagonist reversibly inhibits spermatogenesis in mice. *Endocrinology* 2011;152(6):2492-502. DOI: 10.1210/en.2010-0941.
90. Amory JK, Muller CH, Shimshoni JA, et al. Suppression of spermatogenesis by bisdichloroacetyldiamines is mediated by inhibition of testicular retinoic acid biosynthesis. *J Androl* 2011;32(1):111-9. DOI: 10.2164/jandrol.110.010751.

91. Heller CG, Moore DJ, Paulsen CA. Suppression of spermatogenesis and chronic toxicity in men by a new series of bis(dichloroacetyl) diamines. *Toxicol Appl Pharmacol* 1961;3:1-11. DOI: 10.1016/0041-008x(61)90002-3.
92. Yenugu S, Richardson RT, Sivashanmugam P, et al. Antimicrobial activity of human EPPIN, an androgen-regulated, sperm-bound protein with a whey acidic protein motif. *Biol Reprod* 2004;71(5):1484-90. DOI: 10.1095/biolreprod.104.031567.
93. O'Rand M G, Widgren EE, Sivashanmugam P, et al. Reversible immunocontraception in male monkeys immunized with eppin. *Science* 2004;306(5699):1189-90. DOI: 10.1126/science.1099743.
94. O'Rand MG, Hamil KG, Adevai T, Zelinski M. Inhibition of sperm motility in male macaques with EP055, a potential non-hormonal male contraceptive. *PLoS One* 2018;13(4):e0195953. DOI: 10.1371/journal.pone.0195953.
95. Malorni W, Meschini S, Matarrese P, Arancia G. The cytoskeleton as a subcellular target of the antineoplastic drug lonidamine. *Anticancer Res* 1992;12(6b):2037-45.
96. Cheng CY, Silvestrini B, Grima J, et al. Two new male contraceptives exert their effects by depleting germ cells prematurely from the testis. *Biol Reprod* 2001;65(2):449-61. DOI: 10.1095/biolreprod65.2.449.
97. Mruk DD, Cheng CY. Testin and actin are key molecular targets of adjudin, an anti-spermatogenic agent, in the testis. *Spermatogenesis* 2011;1(2):137-146. DOI: 10.4161/spmg.1.2.16449.
98. Mok KW, Mruk DD, Lie PP, Lui WY, Cheng CY. Adjudin, a potential male contraceptive, exerts its effects locally in the seminiferous epithelium of mammalian testes. *Reproduction* 2011;141(5):571-80. DOI: 10.1530/rep-10-0464.
99. Grima J, Silvestrini B, Cheng CY. Reversible inhibition of spermatogenesis in rats using a new male contraceptive, 1-(2,4-dichlorobenzyl)-indazole-3-carbohydrazide. *Biol Reprod* 2001;64(5):1500-8. DOI: 10.1095/biolreprod64.5.1500.
100. Tash JS, Attardi B, Hild SA, Chakrasali R, Jakkaraj SR, Georg GI. A novel potent indazole carboxylic acid derivative blocks spermatogenesis and is contraceptive in rats after a single oral dose. *Biol Reprod* 2008;78(6):1127-38. DOI: 10.1095/biolreprod.106.057810.
101. Hild SA, Marshall GR, Attardi BJ, et al. Development of I-CDB-4022 as a Nonsteroidal Male Oral Contraceptive: Induction and Recovery from Severe Oligospermia in the Adult Male Cynomolgus Monkey (*Macaca fascicularis*). *Endocrinology* 2007;148(4):1784-1796. DOI: 10.1210/en.2006-1487.
102. Koduri S, Hild SA, Pessaint L, Reel JR, Attardi BJ. Mechanism of action of I-CDB-4022, a potential nonhormonal male contraceptive, in the seminiferous epithelium of the rat testis. *Endocrinology* 2008;149(4):1850-60. DOI: 10.1210/en.2007-1332.
103. Hild SA, Reel JR, Dykstra MJ, Mann PC, Marshall GR. Acute adverse effects of the indenopyridine CDB-4022 on the ultrastructure of sertoli cells, spermatocytes, and spermatids in rat testes: comparison to the known sertoli cell toxicant Di-n-pentylphthalate (DPP). *J Androl* 2007;28(4):621-9. DOI: 10.2164/jandrol.106.002295.
104. D'Francisco F, Merlo ML, Vercellini R, Blanco P, Barbeito C, Gobello C. Effect of the indenopyridine RTI-4587-073 (I) on feline testicle. *Animal Reproduction Science* 2019;205:10-17. DOI: 10.1016/j.anireprosci.2019.03.014.

105. Pozor MA, Macpherson ML, McDonnell SM, et al. Indenopyride derivative RTI-4587-073(I): a candidate for male contraception in stallions. *Theriogenology* 2013;80(9):1006-16. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2013.07.029.

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

