



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

*Contraceção Masculina: A Pílula
também é para Homens*

Ricardo Emanuel Carmo Viana

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação de:

Professora Doutora Ana Isabel Serralheiro

2024



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

*Contraceção Masculina: A Pílula
também é para Homens*

Ricardo Emanuel Carmo Viana

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação de:

Professora Doutora Ana Isabel Serralheiro

2024

Contraceção Masculina: A Pílula também é para Homens

Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser o autor deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

(Ricardo Emanuel Carmo Viana)

Copyright© 2024 [Ricardo Viana]

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

“A insatisfação é o requisito primordial para o progresso.”

Thomas Edison

Agradecimentos

Gostaria de exprimir a minha imensa gratidão a todos aqueles que permitiram que a dura e exaustiva tarefa de compor esta dissertação fosse possível.

Em primeiro lugar gostaria de agradecer a toda a minha família e amigos, em particular ao meu companheiro de vida Pedro Horta, que durante esta exigente jornada académica me ajudaram e apoiaram, sobretudo emocionalmente.

Agradeço de igual forma à Professora Doutora Ana Isabel Serralheiro, a qual teve paciência e dedicação para me orientar durante todo o processo, desde a escolha do tema até à apresentação desta minha dissertação.

Por último, não menos importante, dirijo o meu agradecimento a toda a equipa das Farmácias Pacheco Mendes Segundo, por me terem proporcionado a flexibilidade que necessitei para que conseguisse imprimir neste documento a minha rija exigência, a qual tenho como lema de vida.

Muito Obrigado!

Ricardo Viana

Resumo

A contraceção como ato deliberado e consciente da decisão de não ter filhos é uma temática relevante na sociedade e é uma ferramenta no combate à escassez de recursos. Todavia, com exceção do preservativo, as opções disponíveis são afetadas quase exclusivamente à mulher.

Nesta dissertação, é apresentado o *state of the art* no que toca à farmacologia da contraceção masculina hormonal e não hormonal. Dos fármacos hormonais, que interferem com o eixo hipotálamo-hipófise, inibindo assim a espermatogénese, destacam-se os derivados de testosterona (acetato de segesterona, undecanoato de dimetandrolona e o 11 β -metil-19-nortestosterona), que apesar do seu efeito contracetivo eficaz, apresentam efeitos adversos pouco aceitáveis: diminuição da líbido e aumento de peso. Alternativas fitoterapêuticas, como o gossipol e o triptonido, exibem efeito contracetivo, contudo são necessários estudos adicionais devido às dificuldades de formulação e de reversibilidade do efeito. Fármacos desenvolvidos para inibir canais iónicos específicos dos espermatozoides, como o CatSper e SLO3, mostraram resultados promissores como contracetivos masculinos por inviabilizarem a mobilidade dos espermatozoides. Antagonistas dos recetores dos ácidos retinóicos, diminuem a expressão de proteínas responsáveis pela regulação e manutenção do ciclo espermatogénico, assim como inibidores de uma proteína específica do testículo, associada à remodelação da cromatina em espermátocitos e espermátides, mostraram evidências na diminuição da mobilidade e produção de espermatozoides. Apesar disto, apenas o RISUG[®], um polímero oclusivo inoculável no canal deferente, o qual provoca a inviabilização dos espermatozoides antes da ejaculação, está perto de se tornar comercializável.

Nesta dissertação apresentam-se ainda os resultados obtidos num inquérito informal, no qual participaram 379 indivíduos de ambos os sexos, com o objetivo de avaliar o nível de aceitação desta classe de fármacos pela população, o qual se mostrou positivo.

Palavras-chave: Espermatogénese; Contraceção; Contraceção farmacológica masculina; Fármacos hormonais; Fármacos não hormonais.

Abstract

Contraception as a deliberate and conscious act of deciding not to have children is a relevant issue in society and is an important tool to avoid the scarcity of resources. However, apart from condoms, the available options are almost exclusively for women.

This dissertation presents the state of the art of hormonal and non-hormonal pharmacological solutions for male contraception. Among the hormonal drugs, which interfere with the hypothalamic-pituitary axis, inhibiting spermatogenesis, testosterone derivatives (segesterone acetate, dimethandrolone undecanoate and 11β -methyl-19-nortestosterone) showed promising effectiveness as contraceptive, however they present unacceptable side effects such as decreased libido and weight gain. Fitoterapeutic non-hormonal alternatives, such as gossypol and triptonide, exhibit contraceptive effect, but require further studying due to formulation challenges and irreversible effects. Drugs targeting ion channels exclusive to sperm, such as CatSper and SLO3, showed contraceptive effect by affecting sperm mobility. Retinoic acid receptor antagonist, reduce the expression of proteins responsible for regulating and maintaining the spermatogenesis. Likewise, inhibitors of a testis-specific protein, which are associated with chromatin remodeling in spermatocytes and spermatids, have shown good results in reducing sperm mobility and production. However, only RISUG[®], a vas deferens polymer causing sperm unviability, is nearing commercialization among male contraceptive options.

The present work also includes the results obtained from an informal survey, in which 379 individuals of both sexes participated, with the aim of evaluating the level of acceptance of this class of drugs by the population, which proved to be positive.

Keywords: Spermatogenesis; Contraception; Male pharmacological contraception; Hormonal drugs; Non-hormonal drugs.

Índice

Agradecimentos	iv
Resumo	v
Abstract	vi
Índice de figuras	ix
Índice de quadros	xi
Índice de gráficos	xii
Lista de abreviaturas	xiii
1. Introdução	1
1.1 História	2
1.2 Conceito de contraceção	4
1.3 Impacto e importância da contraceção	4
2. Anatomofisiologia do aparelho reprodutor Masculino	7
2.1 O aparelho reprodutor masculino	7
2.1.1 Pénis	7
2.1.2 Testículos	8
2.1.3 Epidídimo	10
2.1.4 Vesícula seminal	11
2.1.5 Próstata	11
2.1.6 Glândulas bulbo-uretrais	12
2.2 Sémen	12
2.3 A espermatogénese	13
2.4 Espermatozoide	17
3. Métodos contraceptivos masculinos	20
3.1 Coito interrompido	20
3.2 Preservativo	21
3.3 Espermicidas	23
3.4 Vasectomia	24

4.	Farmacologia da contraceção Masculina	26
4.1	Fármacos hormonais	26
4.1.1	Acetato de segesterona	27
4.1.2	Undecanoato de dimetandrolona	28
4.1.3	11 β -metil-19-nortestosterona	28
4.2	Fármacos não hormonais	29
4.2.1	Gossipol	30
4.2.2	Triptolido e triptonido	31
4.2.3	Antagonistas dos recetores do ácido retinóico (ARAR)	34
4.2.4	Derivados de lonidamina	35
4.2.5	Inibidores da proteína inibidora da protease epididimal	37
4.2.6	Inibidores da proteína de bromodómio e terminal extra	39
4.2.7	Bloqueadores dos canais CatSper	40
4.2.8	Bloqueadores dos canais SLO3	42
4.2.9	RISUG [®]	44
4.2.10	Vasagel [™]	46
5.	Análise crítica dos resultados do inquérito	47
6.	Conclusão e perspetivas futuras	53
7.	Bibliografia	56
8.	Anexo I – Questionário	67
9.	Anexo II – Resultados sumativos do questionário	71

Índice de figuras

<i>Figura 1.1 - Método do calendário - Um dos primeiros contraceptivos naturais baseados nas descobertas de Knaus e Ogino</i>	4
<i>Figura 2.1 - Esquema representativo da anatomia do aparelho reprodutor masculino</i>	7
<i>Figura 2.2 - Esquema ilustrativo do testículo em corte transversal</i>	8
<i>Figura 2.3 - Corte transversal do epidídimo onde se observam os diferentes tipos de células e a sua respetiva função</i>	10
<i>Figura 2.4 - Diagrama ilustrativo do eixo hipotálamo-hipófise responsável pela regulação da fisiologia reprodutiva masculina</i>	14
<i>Figura 2.5 - Representação de um corte histológico do túbulo seminífero, representando os vários estágios da espermatogénese</i>	15
<i>Figura 2.6 - Diagrama ilustrativo dos 12 estágios da diferenciação dos espermátides redondos em espermatozoides funcionais</i>	16
<i>Figura 2.7 - Espermatozoide</i>	17
<i>Figura 2.8 - Corte transversal do axonema</i>	19
<i>Figura 3.1 - Preservativo masculino produzido entre 1790 e 1810, na época também designado por lençol profilático</i>	21
<i>Figura 3.2 - Imagem de um preservativo de latex colorido desenrolado</i>	22
<i>Figura 3.3 - Representação química de N-9</i>	24
<i>Figura 4.1 - Imagem ilustrativa da planta <i>Gossypium</i> sp. (A). Representação molecular do fármaco gossipol (B)</i>	31
<i>Figura 4.2 - Imagem ilustrativa da planta <i>Tripterigium wilfordii</i> Hook F. (A). Representação molecular do fármaco triptolido (B) e do fármaco triptonido (C)</i>	32
<i>Figura 4.3 - Imagem de microscópio eletrónico de uma amostra de sémen de ratos tratados com triptonido</i>	33
<i>Figura 4.4 - Esquema representativo do mecanismo farmacológico hipotético do triptonido</i>	34
<i>Figura 4.5 - Mecanismos moleculares subjacentes ao papel dos recetores de ácidos retinóicos (RARα e RXR) na regulação da expressão génica no processo de espermatogénese</i>	35
<i>Figura 4.6 - Estrutura química do composto líder dos antagonistas RAR</i>	35
<i>Figura 4.7 - Estrutura química da Lonidamina e de dois análogos com grande potencial para fármaco anticoncepcional masculino: Adjudina e H2-Gamendazol</i>	36
<i>Figura 4.8 - Estrutura química de um composto líder, o EP055, um inibidor da proteína inibidora da protease epididimal</i>	38
<i>Figura 4.9 - Estrutura tridimensional de uma proteína de bromodomínio e terminal extra (BET)</i>	39
<i>Figura 4.10 - Estrutura química da molécula JQ1, inibidor da proteína de bromodomínio e terminal extra BRDT</i>	40
<i>Figura 4.11 - Representação esquemática do canal de cálcio CatSper</i>	41
<i>Figura 4.12 - Estrutura química do composto RU1968</i>	42

Figura 4.13 - Estrutura tridimensional do canal SLO3, a qual se encontra intimamente relacionada com os seus homólogos da família. 43

Figura 4.14 - Estrutura química do protótipo promissor desenvolvido em 2023 por Lyon et al.. 44

Figura 4.15 - Esquema representativo da aplicação de RISUG® nos canais deferentes. 46

Índice de quadros

Quadro 2.1 - Componentes do sémen **Erro! Marcador não definido.**

Índice de gráficos

<i>Gráfico 1.1 - Tendência do rácio de mortalidade em mulheres grávidas nos EUA entre 1987 e 2019, sendo evidenciado um aumento de cerca de 2,4 vezes da mortalidade nas últimas três décadas.</i>	<i>6</i>
<i>Gráfico 5.1 - Distribuição dos tipos de métodos contraceptivos utilizados pela amostra de indivíduos inquiridos.</i>	<i>48</i>
<i>Gráfico 5.2 - Tipos de formas farmacêuticas preferidas para os homens, se tivessem que tomar um anticoncepcional.</i>	<i>50</i>
<i>Gráfico 5.3 - Distribuição das respostas dos homens às vantagens relacionadas com o desenvolvimento da "pílula" masculina.</i>	<i>52</i>
<i>Gráfico 5.4 - Distribuição das respostas das mulheres às vantagens relacionadas com o desenvolvimento da "pílula" masculina.</i>	<i>52</i>

Lista de abreviaturas

A.C.	Antes de Cristo
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AEM	Anidrido estireno maleico
AMPc	Adenosina monofosfato cíclico
ARAR	Antagonistas dos recetores do ácido retinóico
ATP	Adenosina trifosfato
BET	Proteínas de bromodomínio e terminal extra
CATSPER	Canal catiónico associado aos espermatozoides
CD4	Linfócito do grupo de diferenciação 4
CDC	Centro de controlo e prevenção da doença (do inglês: <i>Centre for disease control and prevention</i>)
D.C.	Depois de Cristo
DCMN	Dodecilcarbonato de 11 β -metil-19-nortestosterona
DHT	Dihidrotestosterona
DMSO	Dimetilsulfóxido
EPPIN	Inibidor da protease epididimal (do inglês: <i>epididimal protease inhibitor</i>)
EUA	Estados Unidos da América
FSH	Hormona foliculoestimulante
GnRH	Hormona libertadora de gonadotrofina
LDH	Lactatodesidrogenase
LH	Hormona luteinizante
HDL	Lipoproteína de alta densidade
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
IL-2	Interleucina-2

ISTs	Infeções sexualmente transmissíveis
JUP	Placoglobina de junção
KO	do inglês: <i>Knockout</i>
N-9	Nonoxinol-9
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAPP-A	Proteína plasmática associada à gravidez
PGE2	Prostaglandina E-2
PGF	Prostaglandina F
PGF α	Prostaglandina F- α
PLA	Proteína de ligação aos androgénios
PSA	Antigénio específico da próstata
RA	Recetor de androgénio
RAR	Recetores de ácido retinóico
RP	Recetor de progesterona
SPEM1	Proteína de maturação de espermatídios 1
SEMG1	Semenogelina 1
SIDA	Síndrome da imunodeficiência humana adquirida
SLO3	do inglês: <i>slowpoke homologue 3</i>
UADM	Undecanoato de dimetandrolona
VIH	Vírus da imunodeficiência humana

1. Introdução

A contraceção é o ato deliberado e consciente de prevenir uma gravidez, apoiado pela utilização de métodos contraceptivos comportamentais, químicos, farmacológicos ou cirúrgicos (1). O planeamento familiar é um instrumento de utilidade para a saúde pública, que se apoia em vários métodos contraceptivos para gerir a dimensão dos agregados familiares e evitar gravidezes não planeadas, as quais representaram, entre 2010 e 2014, cerca de 44% das gravidezes mundiais (2).

A taxa de natalidade está a assumir um comportamento tendencialmente exponencial, de tal forma que a Organização das Nações Unidas (ONU) projetou em 2022 que a população mundial poderá atingir os 10 mil milhões até 2100 (3). Estas prospeções tornam-se alarmantes, principalmente para a comunidade científica, que se preocupa com a finitude de recursos e com aspetos mais ambientalistas como o aquecimento global. Posto isto, é fundamental que a decisão de ter filhos seja cada vez mais tomada de forma consciente e informada, aumentando assim a relevância da utilização de métodos contraceptivos (4).

Apesar do homem ter um papel inerentemente menos ativo na contraceção e no planeamento familiar, existe uma necessidade cada vez mais crescente de igualdade na participação por parte de ambos os sexos. Em 2009, um grupo de trabalho interinstitucional de género desenvolveu um manual no qual constam estratégias para uma maior equidade de géneros no que toca ao planeamento familiar (5). Todavia, apesar deste tipo de iniciativa, a realidade é que as opções farmacológicas e não farmacológicas atualmente disponíveis e comercializadas para a prática da contraceção masculina resumem-se principalmente ao preservativo, coito interrompido, vasectomia ou abstinência (5).

Assim sendo, este trabalho de revisão bibliográfica pretende abordar a temática da contraceção masculina e tem como objetivo principal explorar as classes de fármacos mais promissoras para a possível utilização como contraceptivo masculino, assim como apresentar o “*state of the art*” no que respeita ao processo de investigação e desenvolvimento destes princípios ativos. Além disso, de modo a um melhor esclarecimento sobre os mecanismos

farmacológicos subjacentes aos fármacos em estudo, afigurou-se essencial incorporar uma breve abordagem à anatomofisiologia do aparelho reprodutor masculino.

A redação desta dissertação utilizou como método a pesquisa bibliográfica de artigos e estudos científicos em vários motores de busca online (*PubMed*, *B-on* e *Google Scholar*), utilizando palavras-chave como: “*contraceção masculina*”, “*planeamento familiar*”, “*métodos contraceptivos*” e “*novos fármacos contraceptivos*”. De forma a enriquecer este trabalho foi também realizado um inquérito, com uma amostra de 369 indivíduos, que permitiu uma análise crítica sobre o tema. Além disso, os resultados obtidos suportam e justificam, não só a pertinência do tema como a importância da emergência da contraceção farmacológica masculina na sociedade atual.

1.1 História

Desde cedo a ciência preocupou-se em estudar os fenómenos responsáveis pela criação de vida, seja ela humana ou animal. A história da contraceção é anterior a todas as premissas científicas e desde a antiguidade foram elaborados métodos rudimentares que, com a sua eficácia relativa e discutível, permitiam evitar uma gravidez. Existem evidências em pinturas egípcias que mostram homens a utilizar “preservativos” durante o ato sexual, as quais remontam ao ano 3000 A.C. (6). Contudo, a forma de contraceção mais antiga é sem dúvida a abstinência. Apesar dos nossos ancestrais considerarem o fenómeno da gravidez um evento de causas mágicas ou divinas, desde muito cedo que as mulheres acreditavam numa razão de causalidade entre as relações sexuais e a conceção, pelo que utilizavam este método para fins de planeamento familiar (7). A abstinência sempre esteve e estará enraizada nas nossas culturas, desempenhando ao longo da história um papel importante e determinante no contexto de procriação. Por exemplo, os Judeus proíbem o coito durante a menstruação e na semana subsequente, aumentando assim significativamente a probabilidade de o coito ocorrer em período fértil (8). Já os ancestrais indianos encorajavam o ato sexual durante a menstruação, pois acreditavam que o sangue da mulher e o sémen do homem eram dois humores que ao se fundirem

criavam vida (9). Na era medieval, cerca de 800 anos D.C., o cristianismo implementou uma abstinência total de 5 meses por ano, a qual era rigorosamente cumprida, visto que a pena seria o jejum de pão e água, por um período até 40 dias (conforme a infração), o que contribuía negativamente para a natalidade (10).

Outro método, igualmente natural e avito, trata-se do coito interrompido, bíblicamente descrito no livro de Genesis, pelos pecados de Onã, onde este “*derramava o sémen na terra*” para evitar engravidar a mulher do seu irmão, aquando dos seus encontros adúlteros(11). Numa abordagem mais científica, a Organização Mundial de Saúde (OMS) descreve este método como a retirada do pénis da vagina da mulher, momentos antes da ejaculação.

Disciplinas como a embriologia, a medicina e até mesmo a veterinária sempre se focaram mais no processo da gestação, do que no processo periódico e contínuo que origina a ovulação, momento crucial no ciclo sexual feminino que permite a concepção de vida. Em 1897, John Beard foi um dos pioneiros do conceito de concepção em mamíferos, definindo-o como a consequência de um fenómeno fisiológico que iniciara com a ovulação. Beard defendia que a concepção em mamíferos tinha uma explicação lógica e científica, não sendo fruto do acaso periódico ou das influências lunares (12). Posto isto, é óbvio que só depois de se entender a fisiologia do ciclo sexual feminino e masculino, é que é possível “manipulá-lo” farmacologicamente de forma a evitar uma gravidez indesejada. Na década de 20, inúmeros cientistas, através de estudos macroscópicos e histológicos, debruçaram-se sobre o ciclo sexual feminino com o objetivo de descobrir os eventos fisiológicos e cronológicos da ovulação. Fosse por motivos reprodutivos ou contraceptivos, esta era uma temática com emergente necessidade de resposta (13). Nesta altura, surgiram diferentes teorias e aparentemente sem muita coerência entre elas, o que levou a comunidade científica a acreditar que seria muito improvável determinar com exatidão a altura da ovulação. No entanto, já no final da década de 20, os estudos do australiano Hermann Knaus e do japonês Kyusaku Ogino, levaram à determinação do ciclo sexual feminino e, como consequência, à criação do

método do calendário (figura 1.1) (14). Deste modo, iniciou-se oficialmente o conceito de planeamento familiar e contraceção.

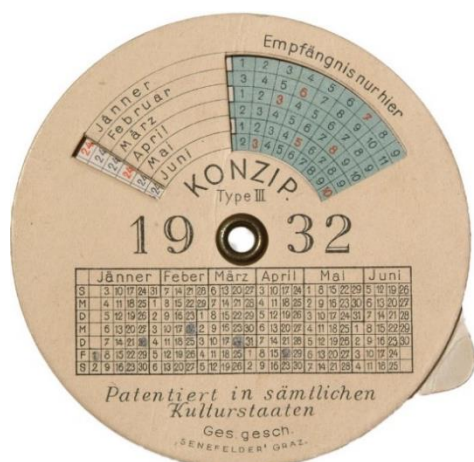


Figura 1.1 - Método do calendário - Um dos primeiros contraceptivos naturais baseados nas descobertas de Knaus e Ogino.

Este pequeno calendário de bolso permitia às mulheres estimarem o seu período fértil e o “infértil”, sendo que neste último, a probabilidade de engravidar era diminuída, apesar de na altura se pensar ser nula [Adaptado de (15)].

1.2 Conceito de contraceção

O controlo da natalidade e o direito de escolha a uma gravidez planeada sempre foi do interesse da população em geral. Neste campo destacam-se duas mulheres pioneiras: Annie Besant e Margaret Sanger. Besant fora condenada em 1877 por publicar um artigo de opinião acerca do controlo da natalidade chamada de “*The fruits of philosophy*”, e Sanger foi presa em 1916 por abrir a primeira clínica de controlo clínico de natalidade em Brooklyn (16). Com a sua colaboração e o apoio da comunidade médica em 1921, nos Estados Unidos da América (EUA), criou-se a primeira liga de controlo de natalidade (*American Birth Control League*) (17). O conceito de contraceção surge então como sendo uma medida voluntária e intencional para evitar uma gravidez aquando de uma relação sexual, englobando métodos naturais, químicos ou cirúrgicos. Esta prática permite aos casais uma liberdade de escolha sobre a decisão de ter filhos, possibilitando-os usufruir em consciência e plenitude da sua relação íntima (18).

1.3 Impacto e importância da contraceção

Estima-se que uma mulher com uma vida sexual ativa e que não utilize qualquer método contraceptivo, durante toda a sua idade fértil, poderá dar à luz até 12 filhos. Então torna-se óbvio que o principal objetivo da contraceção reside

no controlo da natalidade. Se tal não se fizesse, a população mundial seria muito maior e haveria certamente muitos mais problemas de saúde e de recursos (19).

A contraceção, é a única forma de evitar abortos, sejam eles assistidos e legalmente autorizados, ou clandestinos. Os abortos que não são medicamente assistidos têm um enorme risco de saúde e podem originar situações clínicas críticas que podem causar a morte (hemorragias não controladas, infeções graves ou septicémia). Estatísticas realizadas entre 2010 e 2014, indicam que dos cerca de 54 milhões de abortos praticados, perto de metade foram realizados de forma clandestina e insegura (2). Este é um problema de saúde pública e de interesse global que exige uma atuação rápida e torna-se ainda mais preocupante quando se analisa a mortalidade materna associada à realização de abortos, contabilizando aproximadamente 47 000 mortes por ano em todo o mundo (2).

Por outro lado, também se sabe que tanto a gravidez, como o parto e pós-parto têm sempre o seu risco associado e existe uma certa taxa de mortalidade e morbidade a eles associada. Estudos mostram que, apesar dos países desenvolvidos possuírem bons cuidados médicos e com equidade de acesso, em cada 100 casos de doença crítica materna (situações clínicas que podem requerer internamento, transfusões de sangue ou risco séptico, por exemplo), uma mulher morre(20). Apesar desta baixa taxa de mortalidade, quando se fala de morbidade, os números aumentam, e cerca de 30 a 40% das mulheres apresentam uma qualquer sequela com relevância clínica, após a gravidez (21).

O *Centre for Disease Control and Prevention* (CDC) tem vindo a acompanhar a tendência da mortalidade em grávidas nos EUA, que se tem mostrado tendencialmente crescente, atingindo em 2019 um rácio de 17,6 mortes em cada 100 000 partos (gráfico 1.1) (22,23). Além disso, o CDC, também se preocupa em aprofundar mais o tema, estratificando as mortes geográfica e etnicamente, assim como imputando causalidade às mesmas. Destes estudos, é importante destacar como causas de morte mais relevantes: eventos cardiovasculares; sépsis; cardiomiopatia; hemorragia; tromboembolismo pulmonar; hipertensão; embolismo no fluido amniótico; e complicações relacionadas com anestesia (22,23).

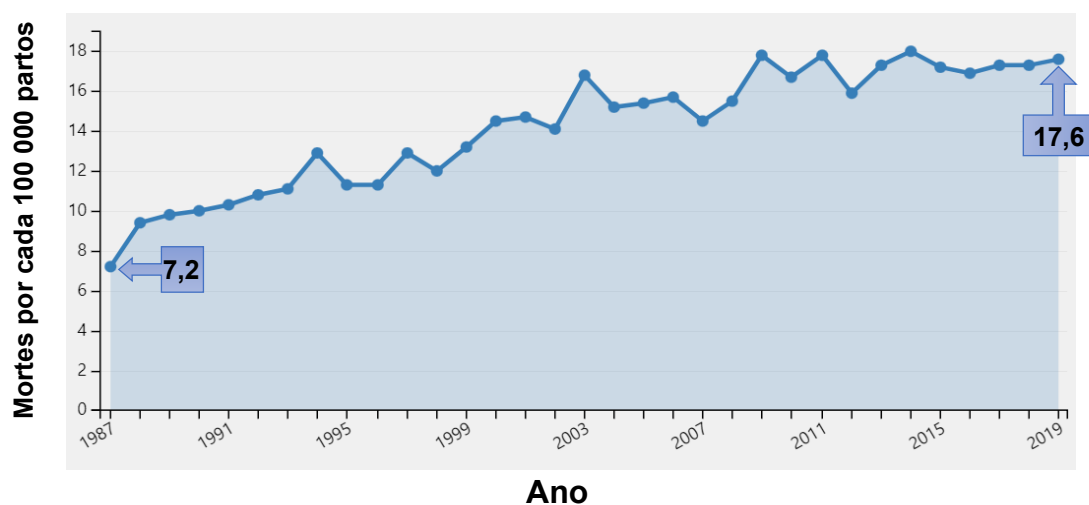


Gráfico 1.1 - Tendência do rácio de mortalidade em mulheres grávidas nos EUA entre 1987 e 2019, sendo evidenciado um aumento de cerca de 2,4 vezes da mortalidade nas últimas três décadas. [Adaptado de(22)].

A contraceção tem um impacto tanto na natalidade, como na saúde pública e na economia global. Em 2022, do mercado global da indústria farmacêutica avaliado em 1 482 mil milhões de dólares americanos (24), o segmento da contraceção representa pouco mais de 1%, isto é 17,5 mil milhões de dólares americanos (24). Este segmento do mercado farmacêutico perspetiva um crescimento significativo até 2030, podendo atingir o dobro deste valor(25). Sendo um mercado de milhões, apesar do seu peso pouco relevante no mercado farmacêutico quando comparado com o dos antidiabéticos orais ou anti-hipertensivos, a contraceção é uma área de interesse para vários laboratórios como Bayer®, Jansen®, Pfizer® e Mylan®, os quais detêm no seu portfólio uma extensa variedade de patentes de contraceptivos hormonais (24)

Fora a vantagem socioeconómica da escolha racional e do livre-arbítrio sobre uma gravidez, torna-se óbvio que o uso de métodos de barreira, como o preservativo, tem um papel significativo na saúde pública, porque a sua utilização é a segunda forma preventiva de infeções sexualmente transmissíveis (ISTs), sendo a abstinência a primeira. Além disso, esta classe de contraceptivos, onde se incluem os preservativos, diafragmas, capuzes cervicais e espermicidas, são uma alternativa eficaz para os casos em que a terapêutica hormonal é contraindicada ou não recomendada (26).

2. Anatomofisiologia do aparelho reprodutor Masculino

2.1 O aparelho reprodutor masculino

O aparelho reprodutor masculino (figura 2.1) é um sistema de órgãos relativamente simples quando comparado com outros sistemas do organismo humano. Este é composto pelo pênis, testículos, glândulas anexas, vários canais e estruturas de suporte, os quais têm finalidade reprodutiva, exibindo a capacidade de realizar o coito, a produção, a manutenção e o armazenamento de gâmetas – os espermatozoides (27).

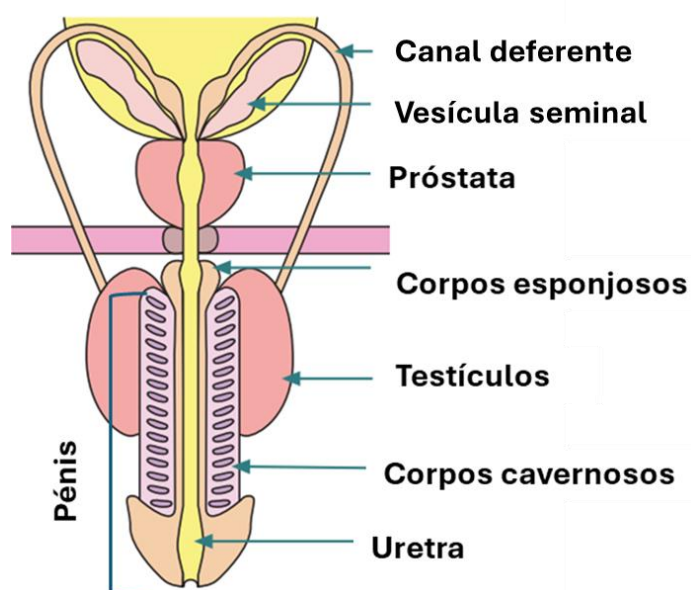


Figura 2.1 - Esquema representativo da anatomia do aparelho reprodutor masculino. [Adaptado de (28)].

2.1.1 Pênis

O pênis é um órgão pendulado e particular por se assemelhar a um apêndice ou a um membro atrofiado. É constituído essencialmente por tecido muscular e fibroso, encontra-se fortemente ligado à pélvis por meio de um tecido muito resistente, o periósteo. Este órgão altamente vascularizado é constituído pela glânde (extremidade do pênis), corpos esponjosos (que formam o bulbo) e os corpos cavernosos (estruturas compostas por túnica albugínea e músculo liso) (29). Estes últimos, são responsáveis pela ereção em resposta ao estímulo sexual ou de origem espontânea, que resulta na compressão e vasoconstrição da zona peniana, provocando o enrijecimento e aumento do tamanho do pênis,

necessário para a sua penetração na vagina (30). Apesar de ser um órgão “partilhado” com o sistema urinário, as suas funções resumem-se essencialmente ao auxílio na micção e ejaculação, assim como à transferência de sémen para o interior da vagina (30).

2.1.2 Testículos

Os testículos (figura 2.2) são estruturas de forma oval que podem compreender entre os 4 a 5 centímetros, estando revestidos por várias camadas duma cápsula parenquimatosa (túnica albugínea) que lhe confere proteção. Encontram-se alojados numa projeção de pele exterior ao corpo, a bolsa escrotal, uma vez que são responsáveis pela produção e armazenamento dos espermatozoides, os quais requerem uma temperatura ótima próxima dos 35°C (31). No interior dos testículos formam-se vários compartimentos, separados por septos, onde se localizam os túbulos seminíferos, os quais têm uma extensão superior a 800 metros, convergindo num canal de maior calibre, o tubo reto. O conjunto dos vários tubos retos forma a rede testicular, que se liga ao canal do epidídimo por meio dos canais eferentes. O canal deferente liga-se à uretra, canal por onde é ejaculado o sémen, fazendo também conexão com as glândulas anexas (glândula bulbo-uretal, próstata e vesícula seminal) (32). Os túbulos seminíferos são constituídos por duas camadas de tecido: o epitélio germinativo (onde ocorre o processo fundamental à reprodução humana - a espermatogénese) e o tecido peritubular (composto apenas pela lâmina própria) (33).

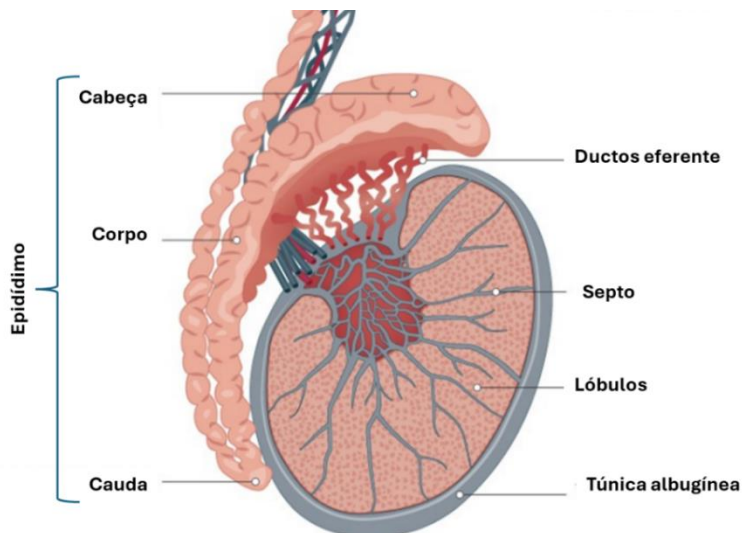


Figura 2.2 - Esquema ilustrativo do testículo em corte transversal. [Adaptado de (34)].

A anatomia dos túbulos seminíferos está arquitetonicamente pensada para que as células da linhagem germinativa que originam os espermatozoides imaturos, ocorra de fora para dentro, segregando os espermatozoides para o seu interior e conduzindo-os posteriormente para o epidídimo, onde ocorre a sua maturação final. Os túbulos estão envoltos de um interstício bastante vascularizado e composto por células efetoras, como fibroblastos e macrófagos. Os primeiros têm uma função estrutural e participam na manutenção do tecido conjuntivo, já os macrófagos, para além de participarem em processos inflamatórios, apresentam um papel determinante na regulação das células de Leydig pois produzem fatores de crescimento e diferenciação(35) . O seu exterior é rodeado por células mióides, que auxiliam na contração e conseqüente movimentação do seu conteúdo. No interior existe uma membrana basal bastante fibrosa que serve de base às células germinativas e de Sertoli (36).

No interior dos túbulos seminíferos existem as células precursoras, também designadas por espermatoblastos, e as células de Sertoli, ambas com um papel determinante na reprodução humana. As células de Sertoli são células grandes que se ligam por meio de *tight junctions* ao tecido peritubular e se estendem pelo lúmen dos túbulos. Têm uma estrutura prismática robusta e são responsáveis pelo suporte e nutrição das células germinativas, assim como pela produção de substâncias endócrinas e parácrinas que atuam na regulação da espermatogénese. Adicionalmente, encontram-se também envolvidas na organização da espermiacção (processo de libertação de espermátides maduras), interação com as células de Leydig e secreção da proteína de ligação aos androgénios (PLA), esta última, importante para a manutenção do epitélio germinativo dos túbulos (37). As células de Leydig são células intertubulares produtoras da maioria dos androgénios masculinos, nomeadamente a testosterona, tendo um papel preponderante no desenvolvimento sexual e na espermatogénese(38).

2.1.3 Epidídimo

O epidídimo é um tubo longo que conecta os canais eferentes dos testículos ao canal deferente e possui a função de maturação e armazenamento dos espermatozoides, conferindo-lhes proteção. Este tubo com cerca de 4 metros de comprimento pode ser segmentado em três porções diferentes: a cabeça (segmento distendido que se liga ao pólo cranial do testículo, responsável pela maturação inicial dos espermatozoides), o corpo (fração horizontal localizada no dorso do testículo onde ocorre a maturação final) e a cauda (seção final que se encontra no pólo caudal do testículo, constituindo um local de armazenamento) (39). Além das funções já citadas, este tubo, que é visto como um órgão, tem ainda a função de manutenção dos espermatozoides e do líquido que os circunda (40). As células deste órgão são metabolicamente ativas, com funções secretoras e endocíticas que, mediante estímulos androgênicos, captam e libertam materiais de e para o lúmen do epidídimo, de forma a manter a composição ideal do fluido espermático e deste modo assegurar a homeostasia e o ciclo de vida dos espermatozoides. Histologicamente, este órgão é composto por um epitélio pseudoestratificado constituído por células principais, basais, claras, estreitas, apicais e de halo. As células principais compõem cerca de 80% do tecido e são responsáveis pela produção da maioria de proteínas presentes no lúmen, enquanto as células claras, estreitas e apicais participam na acidificação do lúmen, já que possuem uma bomba de prótons adenosina trifosfatase vacuolar muito ativa; por fim, as células halo têm uma função imunorreguladora (figura 2.3) (39).

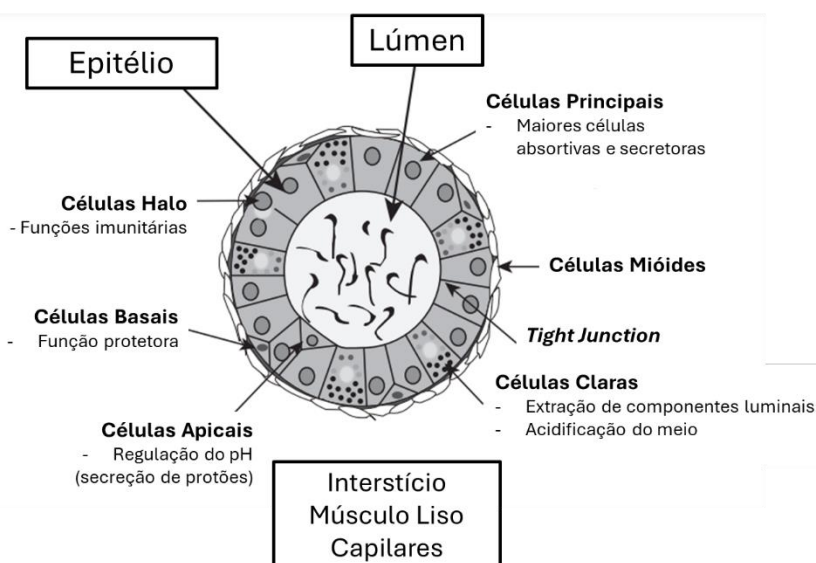


Figura 2.3 - Corte transversal do epidídimo onde se observam os diferentes tipos de células e a sua respetiva função. [Adaptado de (41)].

2.1.4 Vesícula seminal

As vesículas seminais são um par de glândulas em forma de saco, de tamanho variável entre os 3 e os 5 cm, que se localizam entre a bexiga e o reto. São responsáveis pela reserva e produção de produtos do sémen, tais como proteínas, sais minerais, enzimas, vitaminas, prostaglandinas e açúcares (sobretudo frutose, a principal fonte de energia dos espermatozoides), totalizando cerca de 70% do volume do sémen do homem (39).

2.1.5 Próstata

Sendo uma das maiores glândulas acessórias do homem, representa um importante papel na fertilidade masculina e na excreção urinária. Esta glândula exócrina musculada situada entre a bexiga e o reto é constituída por vários ductos, envoltos externamente por uma cápsula fibroelástica e o seu interior é revestido por um fino epitélio (42). Anatomicamente possui três zonas distintas, a zona central (lóbulo situado entre a bexiga e a uretra que auxilia a ejaculação e a micção), a zona de transição (circundando o ducto ejaculatório) e a zona periférica (bulbo apical que se projeta para o reto, onde pode ser palpável para exame macroscópico) (42).

A próstata tem como função principal a produção e secreção do líquido prostático, produto alcalino que serve de proteção e veículo aos espermatozoides, possibilitando a sua viabilidade motora e a sua sobrevivência no meio ácido da vagina. O líquido prostático inclui componentes essenciais à sustentabilidade e efetividade dos espermatozoides: a fosfatase alcalina (essencial para o processo energético dos espermatozoides), a albumina (estimula a motilidade), enzimas trombolíticas como a fibrinolizina e a coagulase (participam na liquefação do sémen) e oligoelementos como magnésio e zinco, (sendo este último muito importante por desempenhar função antibacteriana) (43). A nível hormonal, esta glândula desempenha um papel fundamental pois é no seu estroma e nas suas células basais que a testosterona é convertida, pela enzima 5-alfa-redutase, no seu metabolito mais ativo, a dihidrotestosterona (DHT). Existem duas isoformas desta enzima: a do tipo 1 (expressa na pele e fígado) e a do tipo 2 (expressa maioritariamente na próstata) (44).

2.1.6 Glândulas bulbo-uretrais

Conhecidas também como glândulas de Cowper, são um par de glândulas encapsuladas por tecido muscular estriado, de forma e tamanho semelhante ao de uma ervilha, o que as leva a ser muitas vezes negligenciadas. A sua função principal inclui a secreção, prévia à ejaculação, de um líquido cristalino que lubrifica a uretra e neutraliza os ácidos da urina residual. Elimina ainda todo e qualquer componente que possa interferir com o sémen, desempenhando um papel preparatório relevante para a taxa de sobrevivência dos espermatozoides (45). O volume de secreção é variável, sendo em média 0,2 mL, correspondendo a um volume residual de 1% do sémen total. Apesar do seu reduzido volume, por ser rico em glicoproteínas e células imunocompetentes, esta secreção tem-se revelado, em vários estudos recentes, uma das primeiras “barreiras” de proteção a doenças infetocontagiosas (46).

2.2 Sémen

O sémen é um líquido viscoso e de coloração variável entre o amarelo e o branco que serve de veículo aos espermatozoides, onde estes se movimentam e sustêm. Este fluido (quadro 2.1) é o resultado de uma complexa mistura entre as diferentes secreções oriundas do epidídimo, próstata, vesícula seminal e testículos. A sua composição não está bem estabelecida, mas sabe-se que é variável entre os homens e até entre ejaculações. Apesar de bastante comparado com o plasma sanguíneo, pois contém e preserva células vivas (os espermatozoides), está longe de ser equiparado pois não possui qualquer mecanismo regulador da sua homeostasia, e a sua composição é altamente variável, sendo dependente de fatores internos e externos como são exemplo o estímulo androgénico e neural, a alimentação e a atividade sexual ou até a própria abstinência (47).

Quadro 2.1 - Componentes do sêmen [Adaptado de (47)].

Estrutura	Substâncias identificadas
Testículos e epidídimo	Prolactina, albumina, transferrina, glicerilfosforilcolina, glicosidases, carnitina e acetilcarnitina.
Próstata	Isoformas de superóxido dismutase, fatores imunossupressores, proteínas, nomeadamente prostateína, antigénio carcinoembrionário, Inibina, glicosidases, fosfatase alcalina, lípidos, fosfolípidos, colesterol, mio-inositol, lisozima, amilase, proteínase neural ativadora do plasminogénio, IgG, IgA, albumina, transferrina, relaxina, piruvato cinase, IL-2 e CD4.
Vesícula seminal	Acetilcarnitina, prolactina, proteínas de baixo peso molecular, glicoproteínas de alto peso molecular, β 2-microglobulina, PGE2 e PGF α , glicerídeos, PGE, PGF, frutose, lactoferrina, AMPc, inibidor de proteínase, α 1-antitripsina, α 1-X-antiquimotripsina
Sangue ou fonte desconhecida	PAPP-A, anticorpo anti-esperma, inositol, compostos ligados ao androgénio, antigénios sanguíneos
<p>*IgG – Imunoglobulina G; IgA – Imunoglobulina A; IL-2 – Interleucina-2; CD4 – Linfócito do grupo de diferenciação 4; PGE2 – Prostaglandina E-2; PGFα – Prostaglandina F-α; PGF – Prostagandina F; AMPc - Adenosina de Monofosfato cíclico; PAPP-A – Proteína Plasmática Associada à Gravidez.</p>	

2.3 A espermatogénese

A espermatogénese ou gametogénese masculina, é um processo complexo e multifatorial que envolve vários tipos de células, mensageiros químicos e fatores epigenéticos. Tem como objetivo final a produção de espermatozoides (células haploides), essenciais à reprodução, originárias de células precursoras da linha germinativa (células diploides). Este processo, que faz uso da divisão meiótica, permite que uma célula mãe dê origem a quatro células filhas com apenas metade da carga genética da primeira. Só assim é possível a manutenção da carga genética humana. A junção dos gâmetas haploides, dá origem ao zigoto (célula diploide), que após divisões mitóticas sucessivas gera um novo ser vivo. Um processo semelhante, designado de oogénese, ocorre na mulher, com algumas diferenças, nomeadamente a nível

temporal. Na mulher, o processo inicia-se ainda na fase de gestação enquanto no homem, o mesmo só ocorre mais tarde, na puberdade, por ação das hormonas sexuais masculinas, a hormona luteinizante (LH), a hormona folículo-estimulante (FSH) e a testosterona (48).

A espermatogénese é um processo altamente regulado pelas hormonas FSH e LH, que desempenham um papel determinante no controlo do eixo hipotálamo-hipófise (figura 2.4). O hipotálamo produz a hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH), estimulada por um mecanismo de retroação negativo mediado pela testosterona, a qual é produzida pelas células de Leydig nos testículos. Por sua vez, a GnRH controla por retroação positiva a libertação de hormonas hipofisárias, a LH e a FSH, as quais estimulam as células de Leydig e de Sertoli, respetivamente. A LH, por ligação às células de Leydig, regula o débito de androgénios por elas libertados, sendo estes responsáveis pelo fenótipo masculino e pelo aparecimento e manutenção dos caracteres sexuais masculinos. A FSH, por se ligar predominantemente às células de Sertoli, estimula a espermatogénese, ou seja, a maturação das células germinativas pré-meióticas em espermatogónias ativas. Estas células produzem ainda um polipéptido que regula a secreção de LH e FSH por um mecanismo de retroação negativo, a inibina (49,50).

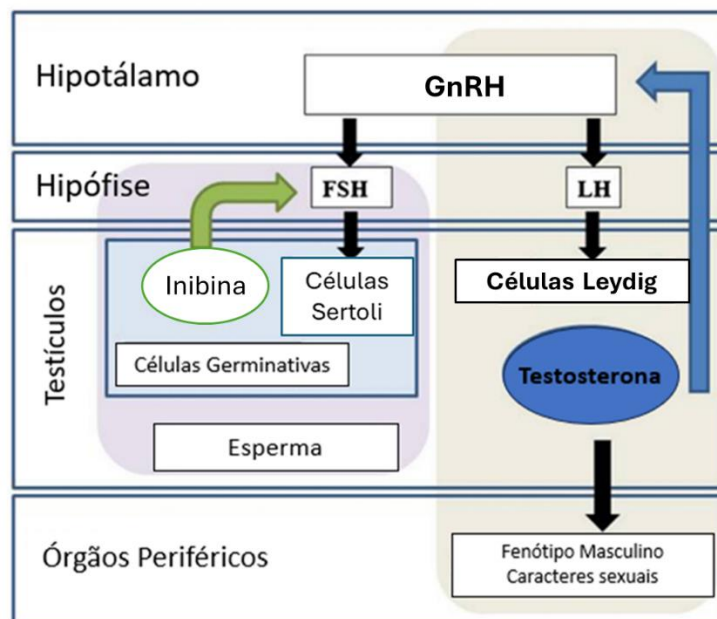


Figura 2.4 - Diagrama ilustrativo do eixo hipotálamo-hipófise responsável pela regulação da fisiologia reprodutiva masculina.

GnRh - hormona libertadora de gonadotrofinas; FSH – hormona folículo-estimulante; LH – hormona luteinizante [Adaptado de(49)].

A espermatogénese é um processo fisiológico intrincado que continua a ser objeto de extensa investigação pela comunidade científica, devido à presença significativa de lacunas no conhecimento do seu mecanismo (figura 2.5). Este complexo processo consiste numa série de eventos sequenciais de proliferação e diferenciação os quais podemos dividir em 3 fases. A primeira fase é proliferativa e resulta da multiplicação das células germinativas primordiais (PGC) por mitoses sucessivas, o que garante a manutenção da camada de células germinativas (39). As PGC encontram-se na membrana basal do epitélio do túbulo seminífero e são um tipo de células estaminais mantidas e controladas em condições de microambiente, o qual se designa de nicho (51). Este nicho permite a manutenção da população das PGC, as quais se dividem continuamente por mitose dando origem a vários tipos de espermatogónias (52).

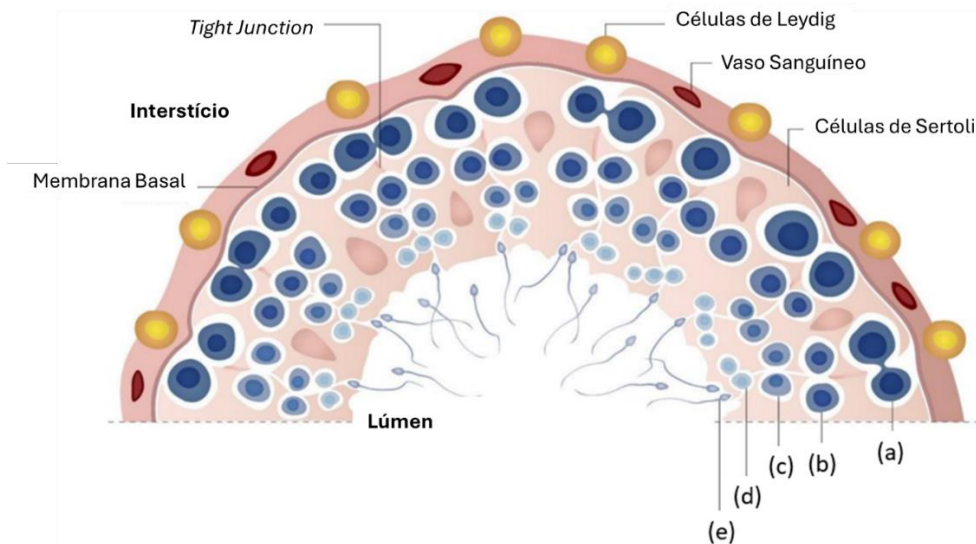


Figura 2.5 - Representação de um corte histológico do túbulo seminífero, representando os vários estágios da espermatogénese.

a - Espermatogónia ($2n$); b - Espermatócito primário ($2n$); c - Espermatócito secundário (n); d - Espermatídeo (n); e - Espermatozoide (n). $2n$, diploide; n , haploide [Adaptado de (52)].

As PGC consistem então em espermatogónias ancestrais as quais sofrem divisões mitóticas e alterações no estado de condensação da cromatina do núcleo, pelo que é possível identificar vários tipos de espermatogónias:

- Tipo A_{dark} – espermatogónias indiferenciadas com cromatina condensada (apresentando um núcleo escuro) que se encontram numa forma latente, as quais se pensa que funcionem como reserva de PGC;

- Tipo A_{pale} – espermatogónias indiferenciadas com a cromatina mais distendida (apresentando um núcleo mais pálido), têm como finalidade renovar a população do tipo A_{pale} e podem diferenciar-se em tipo B;
- Tipo B – diferenciam-se em espermatócitos, que por meiose dão origem a espermátides (53).

A segunda fase compreende a meiose, que se inicia após a diferenciação das espermatogónias B em espermatócitos primários, os quais entram numa prófase meiótica prolongada. Seguidamente ocorre a primeira divisão da meiose, na qual um espermatócito primário (agora haploides) dá origem a dois espermatócitos secundários. Subsequentemente, ocorre a segunda divisão da meiose, na qual os dois espermatócitos secundários dão origem a quatro espermátides redondos (39). A terceira fase da espermatogénese (figura 2.6) trata-se da diferenciação e resulta numa alteração drástica da morfologia da célula na qual os espermátides redondos passam a ter uma conformação alongada. A diferenciação irá culminar com a formação do espermatozoide tal como o conhecemos e consiste numa série de transformações na célula: alteração morfológica da mitocôndria, que passa de uma aparência cilíndrica e compartimentada para uma forma mais ovalada, parecida a um vacúolo; condensação do núcleo e migração para a periferia; formação do acrossoma (lisossoma modificado que se localiza na parte apical da célula); formação de um flagelo com origem nos centríolos; perda de grande parte do citoesqueleto, o qual é fagocitado (54).



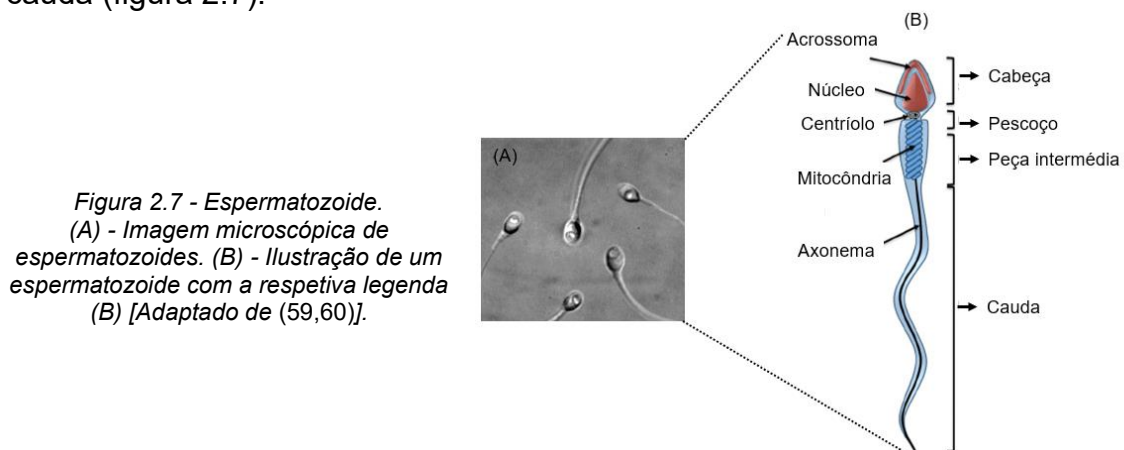
*Figura 2.6 - Diagrama ilustrativo dos 12 estágios da diferenciação dos espermátides redondos em espermatozoides funcionais.
[Adaptado de (55)].*

Como já foi referido, o mecanismo da espermatogénese ainda não se encontra totalmente estabelecido, todavia pensa-se que à semelhança do que ocorre no ciclo sexual feminino, existem esteróis ativadores da meiose (como poderá ser o 4,4-dimetil-5 α -cholest8,24-dieno-3P-ol), que iniciam o processo (56), assim como o possível envolvimento de um grupo de proteínas de choque HSP-70 poderá ser responsável pelo término do processo (57). Adicionalmente,

sabe-se que o processo mitótico envolvido na primeira fase da espermatogénese é mediado por estímulos, nomeadamente provenientes das células de Sertoli, que são responsáveis por produzir o fator das células estaminais. Este fator liga-se à proteína c-kit das espermatogónias, estimulando a sua divisão e diferenciação, o que permite a manutenção deste ciclo. A interação entre a proteína c-kit e o fator segregado pelas células de Sertoli pode vir a revelar-se um ótimo ponto de partida para considerar novos alvos terapêuticos no que toca à fertilidade masculina. Os resultados de estudos realizados em ratos, divulgaram a ausência de espermatogónias nos canais deferentes aquando da ausência do recetor c-kit (por neutralização do mesmo com anticorpo específico) (58).

2.4 Espermatozoide

A descrição de um espermatozoide normal tem sido um verdadeiro desafio para a comunidade científica, uma vez que é possível encontrar uma enorme variabilidade inter- e intra-individual no que toca à sua morfologia. Outro desafio é a imputação de causalidade entre a sua morfologia e a fertilidade masculina. Estudos científicos mostram que existe falta de homogeneidade morfológica entre os espermatozoides e que existem conformações ideais para o sucesso da fecundação, pois essa heterogeneidade encontrada por exemplo no epidídimo, não ocorre em amostras de sémen recolhidas no trato reprodutivo da mulher (59). O espermatozoide é uma célula flagelada com cerca de 60 μm de comprimento, constituída por quatro partes: cabeça, pescoço, peça intermédia e cauda (figura 2.7).



*Figura 2.7 - Espermatozoide.
(A) - Imagem microscópica de espermatozoides. (B) - Ilustração de um espermatozoide com a respetiva legenda (B) [Adaptado de (59,60)].*

A cabeça, que contém o núcleo e o acrossoma, é de forma oval e tem uma espessura entre os 2,5 e 3,5 μm . O núcleo é liso, simétrico e ovalado, podendo conter um vacúolo não maior que 4% da área nuclear (61). O tamanho nuclear pode variar consoante o genoma que transporta, sendo significativamente maior se for portador do gene X (62). O acrossoma, que ocupa um volume da cabeça entre 40 a 70%, é um organelo fundamental para a fertilidade e desempenha um papel determinante na fecundação, graças aos seus vacúolos lisossómicos ricos em acrosina, protéase responsável pela digestão da zona pelúcida que reveste o óvulo, permitindo a sua penetração (63). A reação acrossómica é o evento fisiológico responsável pela fecundação que ocorre após a interação entre recetores na cabeça do espermatozoide com ligandos glicosilados localizados na zona pelúcida do óvulo (glicosiltransferases, glicohidrolases, e/ou moléculas semelhantes à lectina) (64). Esta interação irreversível dos gâmetas inicia uma transdução de sinais mediada por cálcio que resulta na exocitose do conteúdo dos vacúolos lisossómicos do acrossoma (64,65).

O pescoço é uma pequena porção do espermatozoide que liga a cabeça à peça intermédia e que contém 2 centríolos. As suas funções parecem estar relacionadas com a segregação dos cromossomas durante o processo mitótico e meiótico, auxílio na formação da cauda, controlo do movimento flagelar e organização dos microtúbulos durante o processo de divisão celular do zigoto (66).

A peça intermédia, de forma cilíndrica, com 7 a 8 μm de comprimento e espessura inferior a 1 μm , é constituída essencialmente por mitocôndrias dispostas helicoidalmente, contendo gotículas de citoplasma, que podem, todavia, afetar a função do espermatozoide. Estas mitocôndrias não fornecem apenas adenosina trifosfato (ATP), energia necessária para o movimento dos espermatozoides, mas desempenham outras funções como a produção de hormonas esteroides nos testículos, controlo da divisão celular, efluxo de colesterol e participam na interação entre o espermatozoide e o óvulo (67). Estudos recentes mostram que pode existir uma correlação entre a fertilidade e a atividade dos sinais apoptóticos emitidos por este organelo, sendo que a sua

atividade diminui a probabilidade duma concepção com sucesso, quer seja convencional ou medicamente assistida (68).

A cauda, responsável pelo movimento, tem o tamanho dez vezes superior à cabeça, medindo entre 45 e 50 μm , sendo ainda mais fina que a peça intermédia e tem um aspeto de filamento desenrolado e sem dobras (60). O seu interior, assim como toda a sua extensão, é constituído pelo axonema (figura 2.8). O axonema é composto por mais de 250 proteínas e uma complexa rede de microtúbulos, os quais se encontram organizados de forma dimérica na periferia (nove pares), em redor de um par central. Cada par possui um braço externo que liga os dupletos de microtúbulos entre si e um braço interno que os liga ao par central(69). Estes braços são compostos por dineína, uma proteína com função de ATPase que projeta os dupletos de microtúbulos possibilitando a agitação da cauda responsável pelo movimento (70).

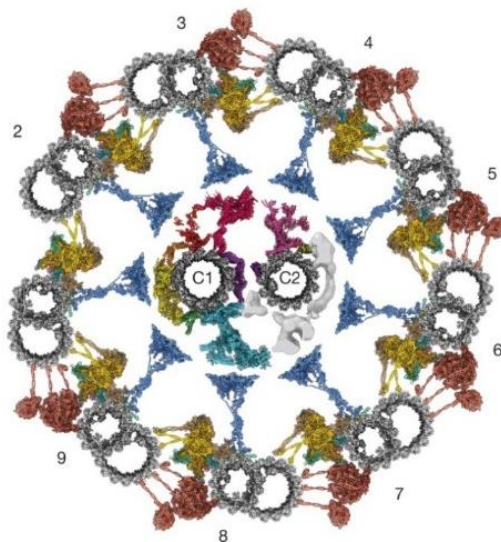


Figura 2.8 - Corte transversal do axonema.

Numerados de 1 a 9 são os dímeros de microtúbulos externos enquanto que C1 e C2 representam os dímeros de microtúbulos centrais; as restantes estruturas coloridas representam dineínas (vermelho, verde, amarelo e laranja) e outras proteínas estruturais [Adaptado de (69)].

3. Métodos contraceptivos masculinos

3.1 Coito interrompido

O coito interrompido é um método de contraceção natural que implica a retirada do pénis do interior da vagina antes da ejaculação. Este método, certamente um dos mais antigos utilizados pelo homem, é de sua inteira responsabilidade, exigindo 100% da sua cooperação, experiência sexual e consciência do seu corpo. Apesar da sua discutível eficácia, a comodidade de aplicação e a nulidade do custo associado, faz com que, ainda hoje, seja bastante utilizado (71).

O Inquérito Nacional de Crescimento Familiar Americano apurou, entre 2017 e 2019, que cerca de 66% das mulheres já recorreu ao coito interrompido, mas apenas 3,7% utiliza este método de contração de forma exclusiva (72). A mesma instituição avalia a taxa de insucesso associada a este método em 4%, desde que corretamente aplicado, aproximando-se à do preservativo que corresponde a 3% (72). A avaliação da efetividade empírica deste método mostra-se difícil de quantificar uma vez que a maioria dos praticantes utiliza este método em associação a outros como a pílula ou o preservativo, o que se pode traduzir em taxas de efetividade “virtualmente” elevadas (73).

A resposta sexual de um homem é dividida em 4 fases: excitação - quando ocorre o estímulo sexual e se inicia a ereção; *plateau* – manutenção da ereção e secreção de alguns fluidos; orgasmo – estímulo da contração do tecido muscular estriado das glândulas anexas, causando a ejaculação; resolução – reversão da ereção (74). Durante a fase de *plateau*, uma quantidade (tempo-dependente) de líquido pré-ejaculatório da glândula de Cowper é secretado para a uretra, podendo esta secreção conter espermatozoides com capacidade de causar uma gravidez indesejada. Apesar de não existir consenso sobre esta premissa, um estudo britânico de 2011 mostrou que, 47% das amostras de líquido pré-ejaculatório provenientes de 27 indivíduos continham espermatozoides, sendo que em 10 das amostras analisadas, o seu conteúdo em espermatozoides era razoável e com mobilidade normal (75).

3.2 Preservativo

A ideia de colocar objetos sobre o pénis para protegê-lo e evitar uma doença ou uma gravidez é também uma prática ancestral. A primeira evidência histórica remonta a 3000 A.C., em que o rei Minos de Creta coloca uma bexiga de uma ovelha no interior da vagina da sua esposa, para manter relações sexuais protegidas. Mais tarde, os egípcios usaram pequenos lençóis de linho, os romanos aproveitaram a ideia das bexigas de animais, e os chineses modernizaram os lençóis de linho para uma versão mais moderna e lubrificada feita de seda (76).

No século XVIII, época marcada por alguma promiscuidade, o “objeto”, agora chamado de preservativo, era feito de intestino de animal amolecido com enxofre ou soda cáustica (figura 3.1). Ganhou rapidamente popularidade nas classes sociais mais abastadas, devido ao seu custo, escalando para um negócio em ascensão. Apesar de negligenciado pela sua vertente contraceptiva, foi comumente vendido em bordéis, para que os homens pudessem manter relações sexuais protegidas com as prostitutas, evitando assim a transmissão de doenças venéreas.



Figura 3.1 - Preservativo masculino produzido entre 1790 e 1810, na época também designado por lençol profilático.

Trata-se de um material membranoso (1), feito a partir de intestino animal curado em enxofre ou soda cáustica, com uma fita de algodão cor-de-rosa (2) para fácil adaptação ao pénis [Adaptado de (77)].

Mais tarde, com a revolução industrial e o aparecimento da borracha (graças a Charles Goodyear), esta foi utilizada como matéria-prima na produção dos preservativos. A partir de 1860 a sua produção e venda em massa aumentou, sendo descontinuado o seu fabrico a partir de fontes animais, apesar do seu maior conforto de utilização. Em 1920 descobre-se o latex, transformando todo o processo de manufatura dos preservativos, passando a ser constituídos maioritariamente por este material, com lubrificante e espermicida (figura 3.2). A sua popularização sucedeu nos anos 80 com a descoberta da Síndrome da

Imunodeficiência Humana Adquirida (SIDA), época assinalada por várias campanhas de sensibilização e prevenção da doença em que o preservativo era eleito como umas das principais “armas” para travar a epidemia (78).



Figura 3.2 - Imagem de um preservativo de latex colorido desenrolado. A ponta (1) do preservativo é uma bolsa onde ficam alojados os fluidos e o sémen [Adaptado de (79)].

O papel clínico deste método de barreira ultrapassa o de simples contraceptivo, visto ser o único eficaz contra a disseminação de doenças venéreas. *Ahmed et al.* afirma que o uso consistente de preservativo reduz significativamente a probabilidade de contrair infeção por vírus da imunodeficiência humana (VIH), clamídia, sífilis e gonorreia, responsáveis pelas infeções sexualmente transmissíveis (ISTs) atualmente mais relevantes (80). É difícil entender por que razão os preservativos não se evidenciam 100% eficazes, no entanto, *Pinkerton et al.* refere que a efetividade do preservativo em relação à transmissão do VIH pode estar entre os 90 e 95% porque os inquiridos geralmente não são totalmente honestos em relação ao uso de preservativo (81). Constatou-se que as respostas dos inquiridos se encontravam afetadas pelo viés da desejabilidade social, isto é, sabendo que as relações sexuais não protegidas não são geralmente consideradas um ato socialmente aceite, os mesmos respondem que utilizam consistentemente proteção, apesar de adotarem comportamentos opostos. No que diz respeito à prevenção de uma gravidez indesejada, este método tem uma eficácia de 98%, muito semelhante aos dispositivos intrauterinos, que é de 99% (81).

3.3 Espermicidas

Os espermicidas são formas farmacêuticas, normalmente semi-sólidas, compostas por substâncias químicas surfactantes de origem não hormonal, envolvidas num veículo inerte (82). Uma vez aplicados antes do coito, estes agentes químicos interagem com a camada bilipídica dos espermatozoides, diminuindo a tensão superficial da membrana causando a sua disrupção. As alterações na membrana plasmática do espermatozoide não são lineares e as diferentes alterações na sua estrutura morfológica (remoção completa da membrana plasmática, alterações no acrossoma, fragmentação da cauda/cabeça/peça intermédia, dano mitocondrial) impossibilitam o seu movimento (83,84)

Apesar do seu efeito imediato tem uma elevada taxa de insucesso, equivalendo a cerca de 20% de gravidezes não intencionadas (85). Contudo existe alguma controvérsia no que respeita à eficácia deste método contraceutivo. Vários estudos apresentam valores de eficácia díspares o qual se deve sobretudo a incongruências nos métodos utilizados, uma vez que não têm em conta a população em estudo, padrões no coito, cumprimento das instruções do produto ou o tipo de forma farmacêutica utilizada (86).

Os espermicidas apresentam vantagens como: fácil utilização, ausência de efeitos sistémicos adversos, aumento da lubrificação vaginal e aumento da eficácia de outros métodos contraceutivos como é exemplo o preservativo, podendo atuar como adjuvantes (87). Em contrapartida, a sua duração de efeito é reduzida, exigem aplicação prévia (o que requer um planeamento do ato sexual), podem causar irritações locais no homem e na mulher e aumentam o risco de infeções oportunistas uma vez que alteram o equilíbrio da microbiota vaginal (88). Estas desvantagens, associadas ao desconforto que pode causar durante o coito, levam a uma baixa adesão e a uma pequena frequência de utilização destas formas farmacêuticas (87).

Apesar de existirem algumas substâncias aprovadas, a mais utilizada é o éter nonilfenílico de nonaetilenoglicol, ou simplesmente Nonoxinol-9 (N-9), um álcool de cadeia longa com 9 monómeros repetidos de óxido de etileno (figura 3.3) (83,84). No começo da sua utilização, defendeu-se que esta molécula

poderia ter um efeito protetor contra ISTs, uma vez que resultados de estudos *in vitro* indicavam letalidade para agentes patogénicos como trichomonas, clamídia e cândida (89,90). Mais tarde, estudos *in vivo* não só mostraram o contrário como ainda apoiaram que a utilização de N-9 pode aumentar o risco de infeção por VIH (91,92).

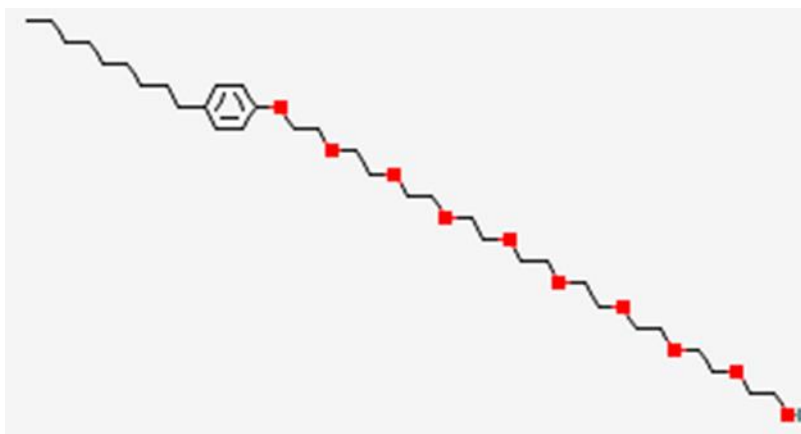


Figura 3.3 - Representação química de N-9.
A vermelho estão representados os monómeros de óxido de etileno, e a cinza o álcool terminal da molécula [Adaptado de (93)].

3.4 Vasectomia

A vasectomia é o único método contraceutivo exclusivamente masculino, visto que também existem versões femininas do preservativo. Trata-se de um procedimento cirúrgico que envolve o estrangulamento ou o seccionamento dos canais deferentes. Este método contraceutivo baseou-se na castração, que era um ato cirúrgico de remoção dos testículos muito utilizada no século XIX, não só como tratamento alternativo na diminuição dos sintomas dos problemas da próstata e de micção, mas também como punição para criminosos sexuais ou como estratégia para erradicação de doenças hereditárias (94,95). Em 1899, o médico Harry Sharp, realizou a primeira vasectomia como esterilização eugénica, com o objetivo de limitar a líbido de um presidiário que se queixara de masturbação excessiva. Durante os anos subsequentes várias esterilizações não voluntárias ocorreram, fosse por punição ou por prevenção, nomeadamente para a hipertrofia da próstata (96). Mais tarde, em 1975, Wagenaar, por exemplo, apontou alguns insucessos com o procedimento e contrapôs a sua eficácia no tratamento de epididimites e hiperplasia da próstata (97). Apenas décadas mais

tarde é que este procedimento cirúrgico é reconhecido como método contraceptivo. Apesar de existirem poucas fontes sobre a frequência de homens que optam por este método, o mesmo tornou-se popular em alguns países como a Tailândia, onde o problema demográfico da excessiva natalidade requeria uma medida de intervenção (97,98).

4. Farmacologia da contraceção Masculina

4.1 Fármacos hormonais

Existem diversas opções terapêuticas de contraceção hormonal feminina comercializadas nas mais variadíssimas formas (anéis vaginais, comprimidos, adesivos transdérmicos, dispositivos intrauterinos e implantes subcutâneos), mas até ao presente, ainda não existem soluções viáveis para o homem, aprovadas e comercializadas.

Do ponto de vista farmacológico, o objetivo de um contraceativo hormonal masculino é diminuir, ou até mesmo suprimir totalmente, a população de espermatozoides de tal forma que a gravidez seja teoricamente inviável. Para tal, é necessário que exista um controlo hormonal sobre a espermatogénese, suprimindo-a, promovendo assim uma condição de azoospermia (ausência de espermatozoides no sémen) ou de oligospermia severa (concentração de espermatozoides muito reduzida em cada ejaculação) (99). Clinicamente, espermogramas com uma concentração inferior a 1×10^6 espermatozoides/mL de sémen estão associados a uma menor capacidade reprodutiva e por isso a uma baixa incidência de gravidez (inferior a 1%), o que pode ser a chave para a obtenção de um contraceativo masculino eficaz (100).

Apesar dos inúmeros estudos e ensaios clínicos no que respeita a fármacos contraceativos hormonais masculinos, estes têm vindo a mostrar-se um autêntico desafio para a comunidade científica, pois a azoospermia nem sempre é alcançada. Vários estudos têm publicado resultados contraditórios neste novo dogma científico, em que uma supressão suficiente da GnRH, pode conduzir a níveis sorológicos de FSH e LH baixos (inferiores a 1 IU/L) e conseqüentemente à supressão da espermatogénese (101).

Em 1996 uma comitiva da OMS elaborou um estudo multicêntrico (15 centros, 9 países distintos) que mostrou resultados promissores para este tipo de terapêutica. Neste estudo, 271 homens foram sujeitos a uma administração intramuscular semanal de 200 mg de enantato de testosterona e verificou-se que cerca de 70% atingiu a azoospermia. Em contrapartida, os restantes 30%, apresentaram oligozoospermia severa, tendo resultado em apenas 4 gravidezes, o equivalente a um rácio de 8,1 gravidezes por 100 anos-pessoa (102). Estes

resultados foram suficientemente interessantes para que começassem a desenvolver-se vários ensaios clínicos semelhantes.

Os fármacos apresentados neste capítulo apresentaram resultados satisfatórios na inibição de FSH e LH (concentrações séricas próximas ou inferiores a 1 IU/L), indicando-os como alvo de estudo para potenciais contraceptivos hormonais masculinos.

4.1.1 Acetato de segesterona

O acetato de segesterona, também conhecido como nestorona, é um progestagénio puro muito utilizado em associação a um estrogénio (normalmente etinilestradiol), e com aplicação na contraceção feminina, geralmente sob a forma farmacêutica de anel vaginal (103). Farmacologicamente tem apresentado uma boa tolerabilidade, o que faz com que esta alternativa terapêutica seja amplamente aceite, pois não apresenta atividade androgénica, estrogénica ou glicocorticoide (104). Esta substância tem vindo a ser estudada em homens com o objetivo de contraceção e, tal como *Mahabadi et al.* concluíram, a sua associação com testosterona, mostrou uma redução significativa das gonadotrofinas para níveis ótimos para fins de contraceção (FSH e LH < 0,5 IU/ml) (105). Uma das desvantagens desta molécula é o facto de não evidenciar atividade quando administrada por via oral, o que implica estratégias alternativas de administração do fármaco, sendo o gel tópico a forma farmacêutica mais estudada em homens (106). Contudo, estas formas farmacêuticas podem necessitar de melhoramento uma vez que o autor afirma que a incorreta aplicação ou a lavagem da pele após a aplicação do fármaco poderão afetar a sua farmacodinâmica. A baixa incidência de efeitos adversos é outra vantagem que faz da nestorona um fármaco promissor. Porém, apesar da sua elevada segurança demonstrada, alguns efeitos secundários com baixa incidência incluem irritações no local de aplicação, dores de cabeça e distúrbios gastrointestinais (107). Dois efeitos adversos reportados como o acne moderado e a diminuição da lipoproteína de alta densidade (HDL) podem vir a ser mais preocupantes uma vez que, o primeiro poderá comprometer a adesão à terapêutica por parte do indivíduo, e o segundo colocar em causa a segurança cardiovascular do fármaco (104,107).

4.1.2 Undecanoato de dimetandrolona

O undecanoato de dimetandrolona (UADM) é um éster ácido sintético de dimetandrolona (o seu metabolito ativo) que apresenta elevada biodisponibilidade oral como agente androgénico masculino. Esta alteração química permite-lhe a diminuição da clearance e uma melhoria significativa na absorção (108). Outra particularidade do UADM é não requerer ativação pela 5 α -redutase, podendo indiciar um fator protetor sobre a próstata. A estimulação da expressão desta enzima e o aumento da sua atividade resulta num aumento de androgénios como a DHT, o qual está relacionado com patologias masculinas como a hiperplasia benigna da próstata, carcinoma da próstata, incontinência, calvície e acne (108). A sua afinidade para o recetor de progesterona (RP) é 18% equivalente à da progesterona, enquanto relativamente ao recetor de androgénio (RA) é cerca de 400% superior à da testosterona, o que faz dele um fármaco potente para aplicação monoterapêutica como agente anti-fertilidade (109). Um ensaio clínico de fase Ib mostrou que uma toma diária de uma dose de 400 mg de UADM é suficiente para que as gonadotrofinas atinjam os níveis de contraceção (110). Durante um ensaio de 28 dias a dose de fármaco mostrou-se segura, embora tenha sido evidenciado alguma interferência de natureza metabólica, na medida em que alguns participantes aumentaram de peso. Neste estudo ficou ainda provado que a molécula pode requerer otimização e a realização de estudos adicionais dado que foi estabelecida uma relação entre a sua alta afinidade progestagénica e a diminuição da líbido, sem afetar a performance sexual, ereção e humor (110).

4.1.3 11 β -metil-19-nortestosterona

À semelhança da UADM, o dodecilcarbonato de 11 β -metil-19-nortestosterona (DCMN) é também um éster com biodisponibilidade oral e que tem características anticoncepcionais pois é um agente androgénico com afinidade para os RA e RP, sem necessidade de ativação pela 5 α -redutase. A sua atividade androgénica supera dez vezes a DHT e trinta vezes a 5 α -DHT (111). Esta também se mostra muito tolerável, sendo os efeitos adversos mais comuns: aparecimento de acne, dores de cabeça, fadiga, alterações no humor, aumento substancial de peso, diminuição da líbido, da função erétil e da

capacidade ejaculatória. Os estudos farmacocinéticos mostram um tempo de meia-vida próximo de 3 horas e uma concentração máxima atingida às 6 horas, o que demonstra rápida absorção (112).

4.2 Fármacos não hormonais

Estando anos-luz atrás dos contraceptivos hormonais masculinos, em termos de avanços e estudos científicos, as alternativas não hormonais poderão ser muito mais interessantes na ótica do utente. As opções não hormonais não exercem efeito sobre o eixo testosterona-gonadotrofinas, o que faz com que não tenham influência na função sexual, líbido ou massa corporal. Certamente um homem terá mais inclinação para aderir à terapêutica se lhe for garantida uma vida sexual ativa e saudável (113).

A estratégia farmacológica destes princípios ativos não assenta na extinção da espermatogénese (que se provou inacessível), mas sim na alteração da morfologia ou do microambiente dos espermatozoides, fazendo com que a sua atividade fique limitada de tal forma que não ocorra fecundação. No desenvolvimento destes fármacos realizaram-se estudos *in vivo* recorrendo a animais transgénicos *knockout* (KO), que significa “supressão”. Nestes modelos animais (normalmente ratos), o gene em estudo não se encontra codificável, seja por deleção, substituição ou inativação. Desta forma, é possível observar qual a função de cada gene e, conseqüentemente, da proteína que este codifica. Durante todo o processo de diferenciação do espermatozoide existe uma série de proteínas importantes que são ou podem vir a ser excelentes alvos terapêuticos, como por exemplo: a protamina humana 1 (Prm1) e a proteína de transição nuclear 1 (Tnp1) – participam na condensação do núcleo durante a espermatogénese; proteína de maturação dos espermátides (Spem1) - participa no processo de remoção do citoplasma durante a espermatogénese; os canais catiónicos associados aos espermatozoides 1-4 (Catsper1-4) – fundamentais para o equilíbrio eletrolítico e para a normal função do processo energético; tequetinas espermáticas – proteínas estruturais que participam na formação do flagelo (114).

4.2.1 Gossipol

O gossipol é um composto polifenólico obtido por extração alcoólica a quente a partir das sementes, caules e raízes do algodão do género *Gossypium sp.* (figura 4.1). Após extração, obtém-se um pó cristalino de coloração amarela, que é utilizado na indústria como antioxidante, germicida e viricida (115). Na natureza tem um papel protetor para a planta pois causa infertilidade nos insetos que a ingerem, ajudando no controlo e redução de predadores (115). Este efeito anti-fertilidade mostrou-se igualmente eficaz tanto em animais como em humanos. O fenómeno foi descoberto na China quando um grupo de farmacêuticos imputou causalidade à infertilidade de homens e animais que comiam o “bolo de algodão” – restos de fibras e óleos de algodão provenientes de fábricas que eram, em tempos de crise, reaproveitados para a alimentação da população e pecuária (115). Nos anos 70, o governo chinês apoiou um estudo sobre o efeito contraceptivo do gossipol, em que 99,89% dos 4000 intervenientes, submetidos a um regime de administração oral de 20 mg/dia, apresentaram necrospermia (presença de espermatozoides mortos) ou uma contagem de espermatozoides inferior a 4 milhões/mL (116). Embora o gossipol se tenha mostrado bem tolerado e eficaz, dois efeitos secundários alarmantes, com uma incidência de 10% cada, colocaram em causa a utilização do fármaco: hipocaliemia e irreversibilidade da infertilidade. Como resultado, a OMS renunciou-se, mostrando desinteresse na molécula e na sua aplicabilidade (117). *Reidenberg et al.*, em 1993, conseguiram provar que a hipocaliemia não seria um efeito adverso do gossipol, mas sim uma consequência do regime alimentar chinês (118). Existem outros fármacos muito utilizados em farmacoterapia, que também têm como reação adversa a hipocaliemia, dos quais se destacam a insulina, a terbutalina e a furosemida, cuja aplicabilidade clínica é bastante relevante (118). Na realidade, a irreversibilidade da infertilidade, associado a resultados de testes toxicológicos em animais menos promissores, levaram os cientistas a descartar este fármaco, apesar dos esforços em alterar tanto a sua estrutura como o seu peso molecular (117).

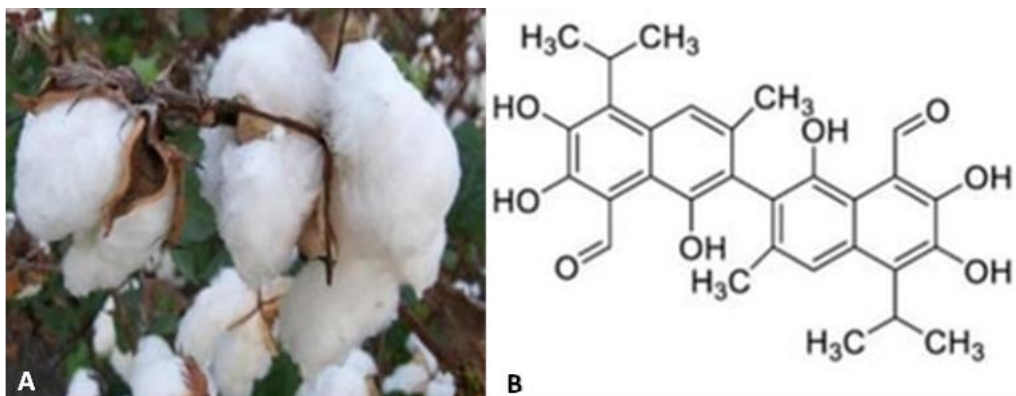


Figura 4.1 - Imagem ilustrativa da planta *Gossypium* sp. (A). Representação molecular do fármaco gossipol (B). [Adaptado de (119)].

Apesar do seu mecanismo de ação não estar totalmente estabelecido, pensa-se que este composto polifenólico funciona como inibidor do sistema energético do espermatozoide, atuando diretamente no sistema enzimático afetando o metabolismo energético (120). Um dos alvos terapêuticos do fármaco identificado é uma isoforma da lactatodesidrogenase (LDH) que é testicular específica, a LDH-C4 mitocondrial. Todavia a sua ação tem-se mostrado muito mais complexa, podendo estar envolvido no comprometimento da função enzimática de outras enzimas do metabolismo energético como a malato desidrogenase, gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase ou a fosfolipase A2 citoplasmática. Esta última participa ainda noutros processos como a reação acrossômica e a maturação dos espermatozoides (121,122).

4.2.2 Triptolido e triptonido

O triptolido e o triptonido são fitoterapêuticos interessantes em matéria de contraceção masculina. Estes diterpenóides epóxidos são obtidos por extração alcoólica a partir das raízes de uma espécie de videira (figura 4.2), o *Tripterigium wilfordii* Hook F., também conhecida como a videira do deus do trovão (123). A sua estrutura molecular é quase idêntica com a diferença de um grupo substituinte no carbono 8: o triptolido têm uma cetona e o triptonido um hidroxilo (124,125).

O triptolido fez parte do vasto leque de alternativas naturais da medicina chinesa durante séculos, entrando em desuso devido à sua elevada toxicidade. De acordo com o *Suplemento ao Compêndio de Matéria Médica e ao Grande*

Dicionário de Medicina Chinesa, esta planta tem propriedades anti-inflamatórias, purgantes, e ainda estimula a circulação, aliviando edemas e estase (estagnação da mobilidade sanguínea) (126).

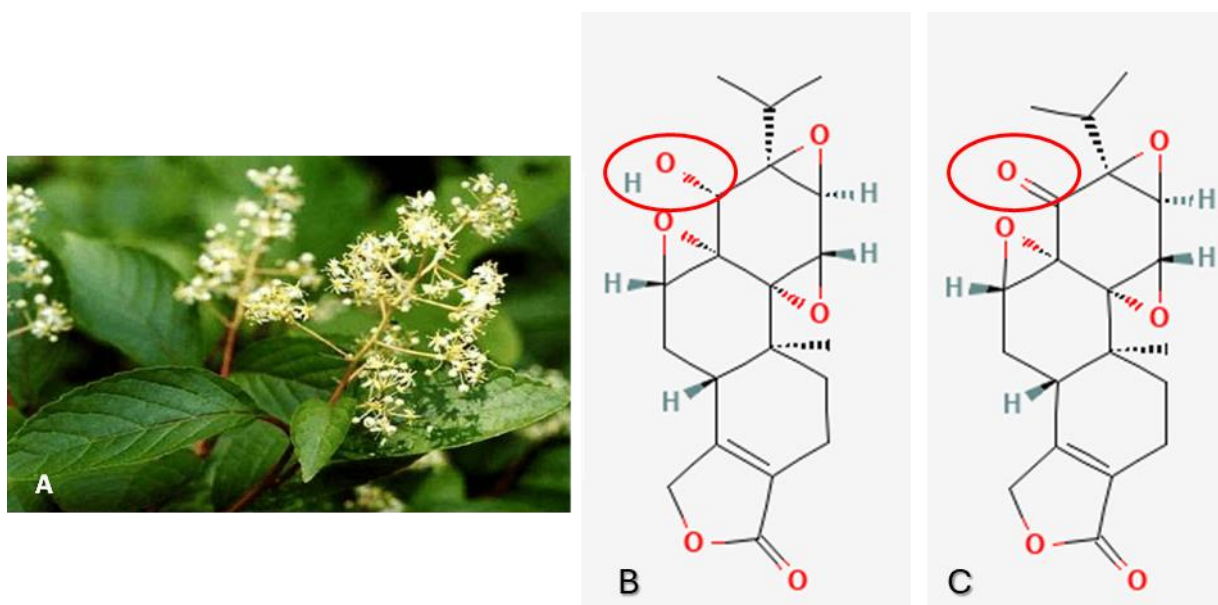


Figura 4.2 - Imagem ilustrativa da planta *Tripterigium wilfordii* Hook F. (A). Representação molecular do fármaco triptolido (B) e do fármaco triptonido (C). [Adaptado de (123–125)].

A partir da década de 70, o interesse e aplicabilidade do triptolido aumentou sobretudo pela sua ação anti-inflamatória e imunossupressora, altura em que se realizaram vários estudos químicos, farmacológicos e toxicológicos para tentar entender o seu mecanismo de ação e a relação causa-efeito do mesmo (123). Apesar da sua ação anti-inflamatória e imunossupressora, o triptolido tornou-se um desafio na terapêutica porque os doentes em tratamento rapidamente desenvolviam efeitos adversos que determinavam o término da terapia (126). Desses efeitos destacavam-se efeitos gastrointestinais (perda de apetite, dores abdominais, diarreia, náuseas e vômitos), urticária, leucopenia, trombocitopenia, pigmentação da pele e amenorreia (126). Contudo, mais tarde, alguns homens foram diagnosticados com azoospermia, tornando este fármaco um potencial contraceutivo (127).

Apesar de se pensar que era o triptolido o produto de extração da planta com propriedades anticoncepcionais por interação com o tecido epididimal (127), mais tarde, *Chang et al.* constataram que era o triptonido o composto responsável pela ação farmacológica contraceviva (128). Depois de se perceber o seu efeito,

vários estudos realizados em ratos KO têm sido elaborados com vista a entender o efeito anticoncepcional do triptonido, assim como o seu mecanismo farmacológico, pelo que se descobriu que a morfologia dos espermatozoides de ratos tratados com triptonido evidencia uma elevada semelhança ao fenótipo de ausência do gene de maturação de espermátídios 1 (129). Este gene localizado no cromossoma 17 codifica a proteína de maturação de espermátídios 1 (SPEM1), responsável pela transformação morfológica mais drástica dos espermátídios antes da espermeação: a remoção do citoplasma. Este processo é responsável pela formação dos três segmentos do espermatozoide e pela sua morfologia flagelar única que lhe permite o movimento característico e o qual possibilita a fecundação(129). *Zheng et al.* estudaram ratos com fenótipo SPEM1KO, verificando que os seus espermatozoides apresentam deformações morfológicas distintas: cabeça torcida, anomalia estrutural na qual o pescoço se dobra, ficando a cabeça a apontar para a cauda, o que limita a mobilidade e a função do espermatozoide (129). *Chang et al.* mostraram que o efeito do triptonido era semelhante ao fenótipo SPEM1KO, descrevendo, com o auxílio de imagens de microscopia eletrónica, uma curvatura acentuada no pescoço e na peça intermédia; além disso, tanto a cabeça como o pescoço exibiam resíduos de citoplasma (figura 4.3) (128).

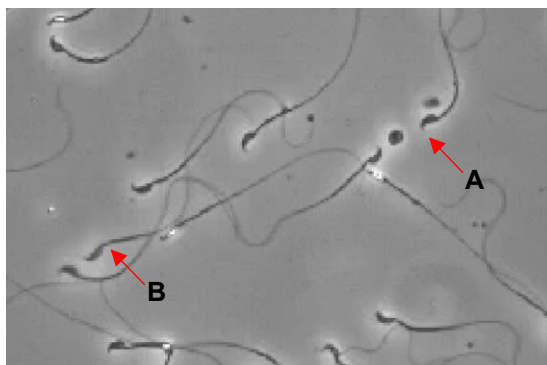


Figura 4.3 - Imagem de microscópio eletrónico de uma amostra de sêmen de ratos tratados com triptonido.

Dose oral diária de 0,8mg/kg e 1,6mg/kg durante 6 meses. É possível visualizar as anomalias da cabeça e do pescoço dos espermatozoides. (A) - Cabeça com resíduos de citoplasma. (B) - Pescoço com dobra bastante proeminente [Adaptado de (128)].

Uma vez que o fenótipo dos espermatozoides de indivíduos tratados com triptonido se assemelhava ao fenótipo de ratos SPEM1KO, pesquisou-se a afinidade do composto com a SPEM1, pelo se concluiu que o a sua ação sobre esta não era direta. O triptonido bloqueia o mediador químico da SPEM1 (uma

placoglobina de junção – JUP), assim sendo, o mecanismo farmacológico subjacente à ação do triptonido baseia-se no bloqueio da JUP, impedindo a sua interação com a SPEM1, o que interfere no processo final de diferenciação dos espermatídes em espermatozoides funcionais (figura 4.4) (128).

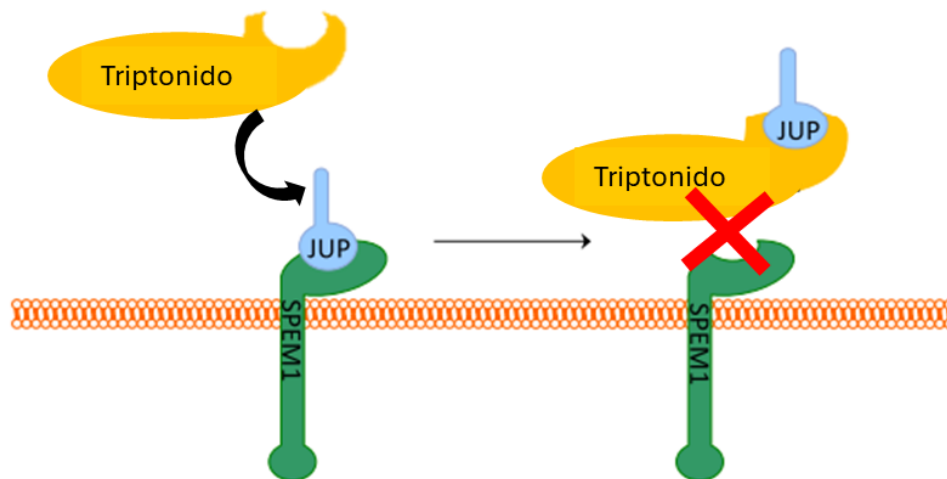


Figura 4.4 - Esquema representativo do mecanismo farmacológico hipotético do triptonido. O bloqueio do mediador químico da proteína SPEM1, indicado no esquema como JUP (placoglobina de junção), impede que ocorra a perda do citoplasma e a normal diferenciação dos espermatídes em espermatozoides funcionais [Adaptado de (128)].

4.2.3 Antagonistas dos recetores do ácido retinóico (ARAR)

Não obstante à falta de argumentos científicos que expliquem o complexo processo de produção de gâmetas, estudos do desenvolvimento embriogénico mostram que existem alguns mecanismos fundamentais para a iniciação do evento, tais como a importante ativação do gene 8 do ácido retinóico (130). Ademais, os ácidos retinóicos têm ainda um papel muito importante na sinalização durante todo o processo de meiose e diferenciação dos espermatídes em espermatozoides funcionais. Os recetores dos ácidos retinóicos (RAR) são ativados na presença de ácidos retinóicos, possibilitando a abertura das histonas, desempenhando um papel crucial na regulação da expressão génica, essencial para a tradução de proteínas responsáveis pelo controlo e manutenção da normal espermatogénese (figura 4.5) (131,132).

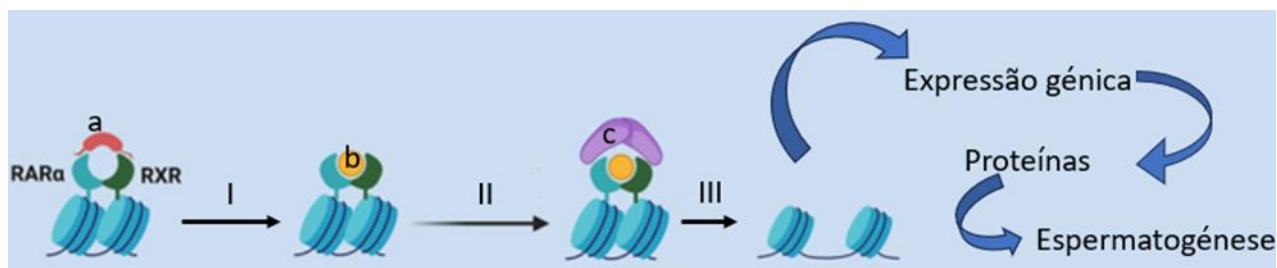


Figura 4.5 - Mecanismos moleculares subjacentes ao papel dos recetores de ácidos retinóicos (RARα e RXR) na regulação da expressão gênica no processo de espermatogênese.

O complexo RARα-RXR tem uma proteína repressora (a) ligada, a qual é responsável pela forte condensação da cromatina. A ligação do ácido retinóico (b) aos RAR retira o repressor (I) e ativa-se o recrutamento de um cofator (C) que por sua vez facilita a descondensação da cromatina (II). No seguimento destes desenvolvimentos, com a cromatina exposta é possível ocorrer a expressão gênica, tradução de proteínas e por conseguinte ocorre a espermatogênese [Adaptado de(132)].

Chung *et al.*, administrou diariamente doses entre 0,1 a 5 mg/kg de BMS-189453, um antagonista de RAR, (figura 4.6) em ratos e provou que, após 4 semanas de tratamento, os animais atingiram a infertilidade, a qual era facilmente reversível com a suspensão do tratamento (133). Neste estudo não foram detetadas alterações significativas da massa corporal, da morfologia dos testículos, nem dos níveis hormonais de testosterona e das gonadotrofinas, levando os autores a inferir que muito provavelmente não ocorrerão alterações a nível da libido e da atividade sexual (efeitos adversos característicos dos contraceptivos hormonais) (133).

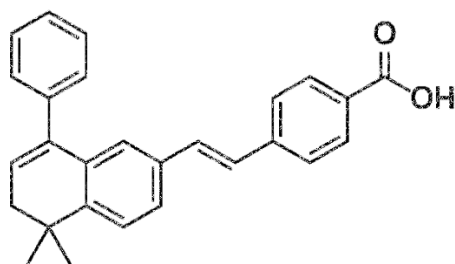


Figura 4.6 - Estrutura química do composto líder dos antagonistas RAR. [Adaptado de (134)].

4.2.4 Derivados de Ionidamina

A Ionidamina é um ácido carboxílico indazólico com efeito antineoplásico, que não apresenta efeitos antimetabólicos, nem citotóxicos e não afeta tão pouco os ácidos nucleicos e as proteínas de síntese. O seu mecanismo de ação reside na inibição da hexoquinase mitocondrial, perturbando o equilíbrio eletroquímico das células neoplásicas, levando à sua morte (135,136). Um dos efeitos

colaterais deste fármaco é a indução da infertilidade por exfoliação da camada de células germinativas da membrana basal dos túbulos seminíferos e alterações morfológicas nas células de Sertoli (137). Com base neste efeito, que se deve sobretudo ao anel indazólico do fármaco, alguns análogos têm vindo a ser sintetizados e estudados com o objetivo de criar um anticoncetivo não hormonal eficaz, dos quais se destaca a adjudina e o H2-gamendazol (figura 4.7) (138).

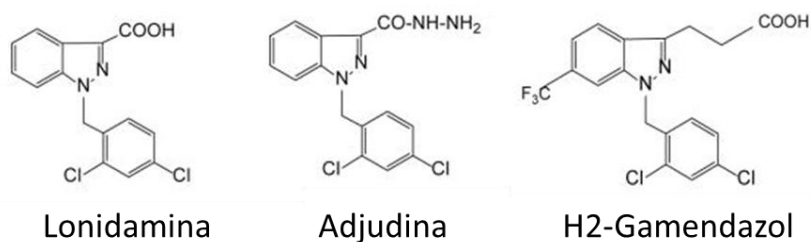


Figura 4.7 - Estrutura química da Lonidamina e de dois análogos com grande potencial para fármaco anticoncepcional masculino: Adjudina e H2-Gamendazol. [Adaptado de(139)].

A adjudina passa a barreira hematotesticular e atua numa zona muito particular do testículo, a zona de especialização ectoplasmática apical – uma junção de ancoragem específica do testículo que se encontra entre os espermátides e as células de Sertoli (140). Estudos recentes com base em imunoprecipitação mostraram que os seus alvos específicos são a testina (proteína sensível à testosterona predominantemente expressa no tecido testicular que se evidencia essencial na junção entre células de Sertoli e parece desempenhar um papel importante na exocitose de produtos das mesmas) e a actina igualmente presente nesta zona (141). Da sua interação resulta a rutura do ciclo dos espermátides assim como da propagação das células germinativas, conduzindo a uma infertilidade temporária e reversível (142). A molécula continua a ser melhorada para aumentar a sua especificidade tecidular e requer ajustes de dose com vista à diminuição dos efeitos adversos, dos quais se destacam a inflamação do fígado e irreversibilidade de efeito contraceptivo (143). Possivelmente será essa a justificação para a falta estudos em humanos.

O H2-gamendazol apresenta propriedades antiespermatogénicas devido à inibição de uma proteína de choque (HSP90AB1) e de um fator eucariótico de alongação dos espermátides (EEF1A1). A interação entre o H2-gamendazol e a HSP90AB1 leva à sobre-produção de interleucina 1 α por parte das células de

Sertoli, por conseguinte, ocorre o rompimento da junção entre as células de Sertoli e as células germinativas, dando origem a exfoliação prematura dos espermátides e como resultado ocorre infertilidade temporária (144).

4.2.5 Inibidores da proteína inibidora da protease epididimal

Em 2001 *Richardson et al.* descobriram um gene essencial à fertilidade masculina, o qual codifica uma proteína que designaram de EPPIN (do inglês *epididimal protease inhibitor*), que traduzindo à letra significa proteína inibidora da protease epididimal (145). Este gene, localizado no cromossoma 20 (146), transcreve três RNAm distintos, dando origem a três proteínas diferentes: EPPIN-1, expressa no epidídimo e testículos; EPPIN-2, expressa apenas no epidídimo; EPPIN-3, expressa apenas nos testículos (o que justifica o seu interesse na área terapêutica da contraceção masculina) (145). Além da sua especificidade tecidual, foram também identificados polimorfismos neste gene que têm sido apontados como fator de risco de infertilidade em populações chinesas (147). A EPPIN é produzida e secretada pelas células de Sertoli, encontra-se na superfície de espermatozoides e em células ciliadas do epitélio epididimal. O seu papel é determinante para a fertilidade masculina pois modela a mobilidade dos espermatozoides, tornando-os ativos quando é mais necessário, isto é, depois da ejaculação, no trato vaginal (148).

Antes da ejaculação o sémen possui uma textura gelatinosa que aprisiona os espermatozoides. Esta textura é da responsabilidade das semenogelinas, nomeadamente a semenogelina 1 (SEMG1), que formam pontes dissulfito entre si e com outras proteínas do conteúdo do ejaculado. Contudo, a liquefação do sémen é necessária para a normal mobilidade dos espermatozoides, de forma que estes naveguem o trato vaginal até ao óvulo. A liquefação do coágulo ejaculado ocorre devido à clivagem proteolítica da SEMG1, a qual é mediada pelo antigénio específico da próstata (PSA) (149,150). A EPPIN, presente na cabeça e na cauda dos espermatozoides, em contato com a SEMG1 incapacita temporariamente a mobilidade dos espermatozoides, daí a importância da degradação da SEMG1 por parte do PSA. Adicionalmente, a ligação EPPIN-SEMG1 modela a atividade do PSA, o que resulta na rápida liquefação do sémen (151). A EPPIN ainda possui um fator protetor sobre o sémen e os

espermatozoides devido à sua função antimicrobiana, aumentando assim a longevidade dos mesmos (152).

A perspectiva anticoncepcional da utilização da EPPIN como alvo terapêutico verificou-se em 2004, com a imunização de macacos com anticorpo anti-EPPIN, os quais se mostraram reversivelmente inférteis (153). *O'Rand et al.* especulou que a EPPIN e a sua interação com a SEMG1 têm um papel determinante na capacitação dos espermatozoides e na fertilidade, visto que cinco dos sete macacos imunizados com anti-EPPIN se mostraram reversivelmente inférteis (a fertilidade foi restabelecida com a interrupção da imunização) (153).

Entretanto os esforços científicos têm vindo a tentar desenvolver um inibidor orgânico que consiga interagir com a EPPIN ou com o complexo EPPIN-SEMG1 com vista a destabilizar a mobilidade dos espermatozoides e torná-los disfuncionais. *O'Rand et al.* identificou pequenos compostos orgânicos com anéis triazínicos, dos quais se destaca o EP055 (figura 4.8), capazes de inibir esta protease, todavia ainda existem alguns desafios farmacológicos que devem ser ultrapassados, tais como o tempo de meia-vida, solubilidade e reversibilidade de efeito. Contudo, os resultados mostraram-se promissores pois a infertilidade temporária foi atingida sem alterações fisiológicas relevantes, o que indica uma elevada segurança e eficácia desta abordagem terapêutica (154).

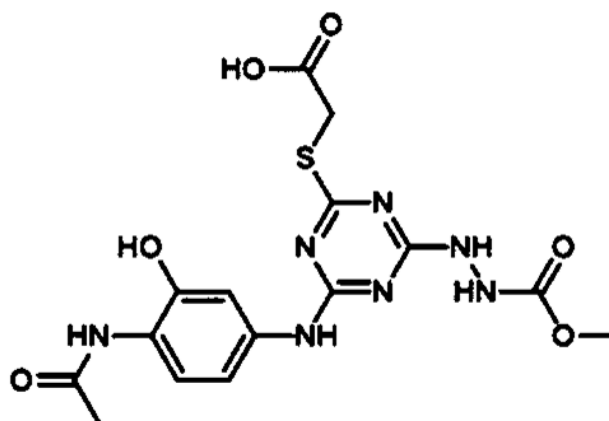


Figura 4.8 - Estrutura química de um composto líder, o EP055, um inibidor da proteína inibidora da protease epididimal.
[Adaptado de (155)].

4.2.6 Inibidores da proteína de bromodomínio e terminal extra

As proteínas de bromodomínio e terminal extra (BET) são reguladores epigenéticos que atuam como ativadores transcricionais, auxiliando na estruturação da cromatina, mais propriamente na sua descondensação e desfragmentação (156). As BET são estruturas quaternárias compostas por quatro α -hélices unidas por arcos rotacionais. Dois desses arcos formam a bolsa hidrofóbica onde normalmente ocorrem as interações proteína-proteína. Do lado oposto, sucedem os terminais extra, igualmente hidrofóbicos e ótimos para interações com outras proteínas (figura 4.9) (157). Esta família de proteínas divide-se em 4 grupos fundamentais: BRD2 e BRD3 (ambas com duas zonas N-terminais extra), BRD4 e BRDT (duas zonas terminais extra, C e N-terminal), estando as 3 primeiras expressas com ubiquidade e a última apenas localizada nos testículos(158). A BRDT é uma proteína específica do tecido testicular tendo como principal função a ligação de lisinas acetiladas, estando envolvida na remodelação da cromatina dos espermatócitos e dos espermátides durante a espermatogénese (159).

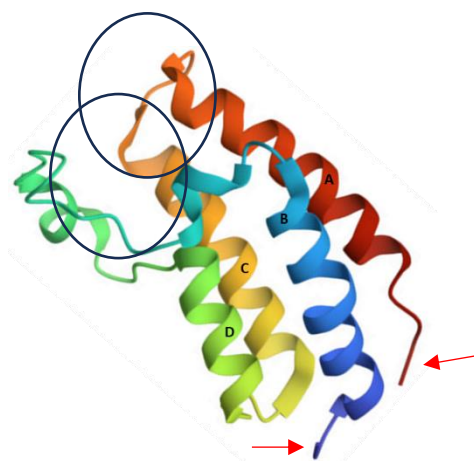


Figura 4.9 - Estrutura tridimensional de uma proteína de bromodomínio e terminal extra (BET). A representação gráfica retrata a proteína BRDT: a diferentes cores e assinalado de A a D identificam-se as 4 estruturas de α -hélice. Os círculos azuis indicam os arcos rotacionais que compõem a bolsa hidrofóbica. As setas vermelhas identificam os 2 terminais extra [Adaptado de (160)].

Shang et al. estudaram ratos portadores de um gene mutagénico (sem um dos bromodomínios fundamentais à BRDT) e provaram que a proteína era vital para a fertilidade, uma vez que os ratos se mostraram estéreis, tornando a BRDT um alvo terapêutico de interesse (161). Mais recentemente, um composto designado por JQ1 (figura 4.10) começou a ser estudado como potencial

fármaco anticoncetivo (162). A molécula interage competitivamente com a BRDT, inibindo-a, mostrando fisiologicamente os seus efeitos tanto com a diminuição da produção como também da mobilidade dos espermatozoides (162). O composto ainda não fora estudado em modelos humanos devido às questões éticas que se colocam quando se realiza este tipo de manipulação genética, pois ainda se desconhecem as suas consequências a longo prazo, nomeadamente a tendência para anormalidades genéticas das gerações seguintes, assim como a problemática da especificidade da molécula (162). A elevada semelhança entre as várias classes de BET pode indicar que o fármaco não iniba exclusivamente a BRDT (162). Mais recentemente comprovou-se que o tratamento com JQ1 não só causa anomalias das células germinativas e alterações na mobilidade dos espermatozoides, como também se verificou um aumento da massa dos testículos, justificada pelo aumento de densidade de células somáticas (macrófagos e células de Leydig) . O mecanismo que causa este efeito, assim como as suas consequências, requer estudos mais aprofundados antes de avançar com outro tipo de modelo animal, seja com símios ou com humanos (163).

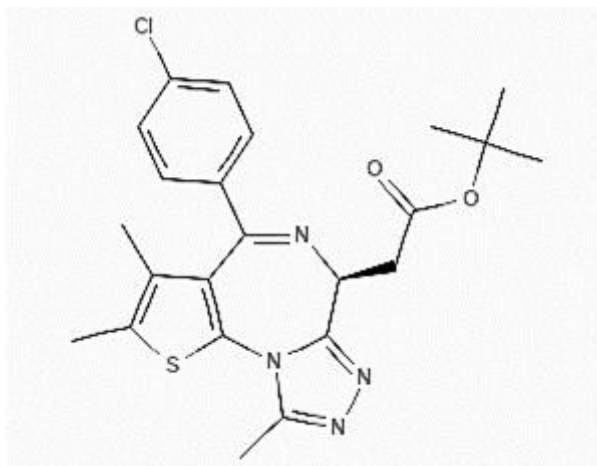


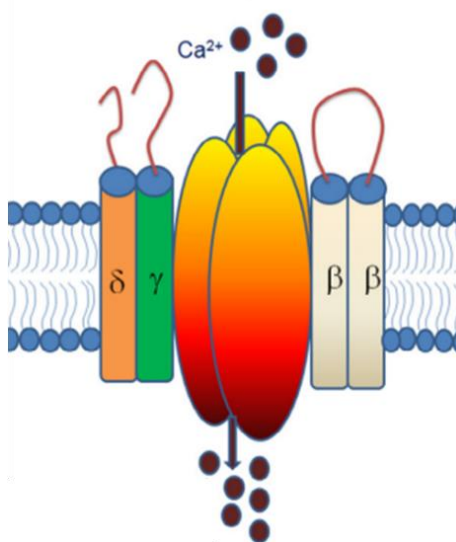
Figura 4.10 - Estrutura química da molécula JQ1, inibidor da proteína de bromodomínio e terminal extra BRDT.

[Adaptado de (164)].

4.2.7 Bloqueadores dos canais CatSper

Outra abordagem terapêutica reside em considerar como alvo terapêutico canais iónicos que sejam específicos para os espermatozoides. De entre as variadas famílias de canais de cálcio que se conhecem, destacam-se os

CatSper, pois localizam-se exclusivamente na cauda do espermatozoide. Estes canais transmembranares organizam-se sob a forma de heterodímero: quatro subunidades α que formam o poro e três subunidades auxiliares designadas por beta (β), gama (γ) e delta (δ) (figura 4.11) (165,166). Estas subunidades estão intimamente relacionadas com a forte e complexa regulação e coordenação da abertura do canal à entrada de cálcio, sendo este sensível ao pH intracelular, à interação com hormonas (progesterona) e outros sinalizadores moleculares (ex: prostaglandinas) (165). A coordenação e a expressão mútua e simbiótica de todas as unidades constituintes do canal são fundamentais para o movimento síncrono e assimétrico da cauda do espermatozoide. Diversos estudos em ratos mostram que a perda de subunidades ou a sua alteração funcional leva a fenótipos de infertilidade (167,168).



*Figura 4.11 - Representação esquemática do canal de cálcio CatSper.
[Adaptado de (166)].*

Os inibidores CatSper em desenvolvimento funcionam como antagonistas seletivos e interrompem o influxo de cálcio para o meio intracelular, o qual é necessário para diversas funções fisiológicas desempenhadas pelo espermatozoide e fundamentais para a fertilidade masculina, como é o caso da reação acrossómica que permite a fecundação e motilidade hiperativada (169,170).

Recentemente foi identificado um ligando, derivado de um estrogénio, com resultados interessantes no que toca à inibição eficaz deste canal, o RU1968 (figura 4.12) (171). Este tem vindo a ser alvo de otimizações que

mostraram uma elevada seletividade para o canal CatSper e toxicidade nula, contudo, não foi possível excluir a ocorrência de efeitos adversos pois carece de estudos em humanos. O seu mecanismo de ação está relacionado com o bloqueio direto do canal, visto que este se liga diretamente ao poro do canal, impossibilitando assim o influxo de cálcio (172).

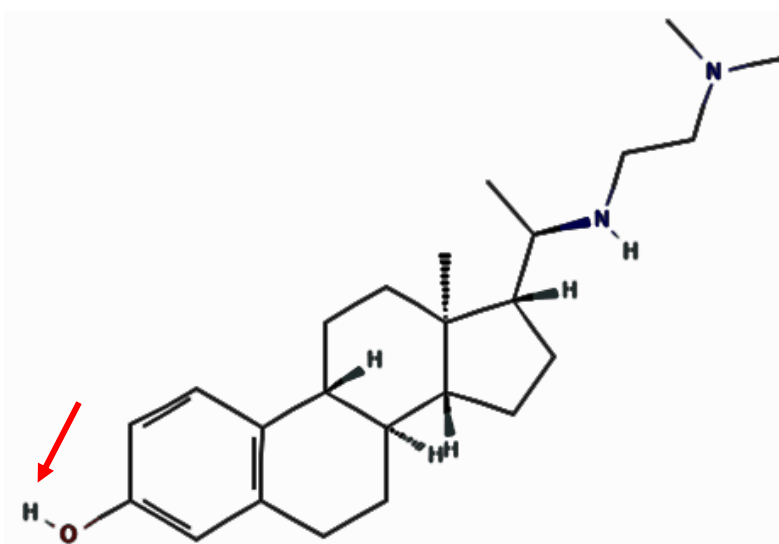


Figura 4.12 - Estrutura química do composto RU1968.

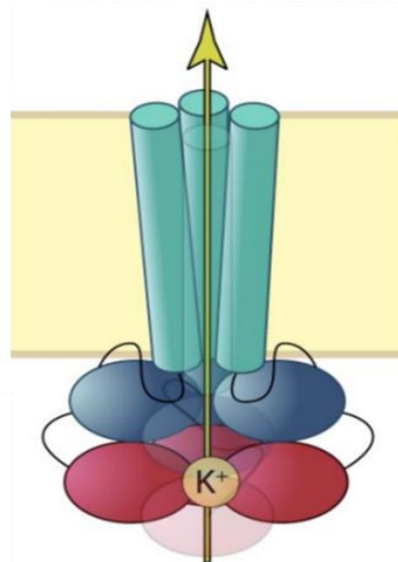
A seta indica o grupo substituinte que tem vindo a ser alterado para alcançar melhores resultados em termos de farmacodinâmica [Adaptado de (172)].

Um estudo recente de estrutura-atividade desenvolveu alguns compostos líder que poderão servir de alavanca para o desenvolvimento desta classe de fármacos. Deste estudo, destaca-se a possibilidade de incapacitar reversivelmente os espermatozoides com a redução drástica da sua mobilidade, sem nenhuma ou baixa toxicidade para outros tecidos, o que denota uma elevada relação segurança/eficácia quando comparando por exemplo com contraceptivos hormonais. Todavia, embora possa ser um caminho viável, esta classe de fármacos ainda se encontra numa fase muito embrionária para tecer conclusões definitivas (173).

4.2.8 Bloqueadores dos canais SLO3

À semelhança do CatSper, existem outros canais presentes no flagelo do espermatozoide que podem ser considerados possíveis alvos terapêuticos como o *slowpoke homologue 3* (SLO3) que, traduzindo à letra, significa homólogo de saída lenta. Esta família de canais transmembranares dependentes de voltagem

tem como característica comum o facto da sua ativação exigir eventos síncronos e sinérgicos, tais como a despolarização da membrana ou a ativação de outras proteínas intracelulares (174). Existem quatro tipos de canais SLO (SLO1, SLO2.1, SLO2.2, SLO3), os quais são constituídos por um homotetrâmero de subunidades α que formam o canal de passagem de potássio (figura 4.13). Além das proteínas que formam o poro, os SLO possuem ainda 6 domínios membranares e uma extensão citoplasmática com um terminal carboxilo, que restringem a sua funcionalidade (175,176). O que determina a sua especificidade é a estrutura destes domínios e não o poro em si. O SLO3, de expressão exclusiva no testículo, particularmente na cauda dos espermatozoides, não possui sensibilidade ao cálcio como o SLO1, mas a sua estrutura é sensível ao pH citosólico (177).



*Figura 4.13 - Estrutura tridimensional do canal SLO3, a qual se encontra intimamente relacionada com os seus homólogos da família.
[Adaptado de (178)].*

A importância do papel do canal SLO3 na fertilidade foi descoberta através de estudos realizados em ratinhos KO, os quais se mostraram inférteis após a supressão do gene responsável pela sua expressão (179,180). Apesar de não existir consenso no que toca à temporalidade dos eventos que capacitam os espermatozoides após a ejaculação, sabe-se que o pH alcalino do trato vaginal aciona canais específicos que aportam prótons para o meio intracelular. A acidificação do citosol é fundamental para a ativação do SLO3, que transporta potássio para o meio extracelular, permitindo assim a hiperpolarização da

membrana, responsável pela ativação dos processos a jusante essenciais à fertilização e que capacitam o espermatozoide (179).

Apesar da ideia, ainda embrionária, de que a inibição do canal SLO3 possa ser um caminho viável para a contraceção masculina, um estudo recente descobriu um potencial protótipo, o VU0546110 (figura 4.14). A molécula pode requerer mais estudos ou melhoramentos, mas os desenvolvimentos de *Lyon et al.* indicam uma seletividade para o SLO3 cerca de 46 vezes superior comparativamente ao seu homólogo SLO1 (181), apesar da sua semelhança estrutural e genética. O aumento de seletividade do fármaco deverá resultar numa diminuição dos efeitos adversos sistémicos, visto que o SLO3 é testicular-específico. Além da interferência com a mobilidade dos espermatozoides, também foi provado ainda que a molécula inibe também a reação acrossómica, fundamental para a digestão da zona pelúcida do óvulo, mecanismo basilar para a fecundação (182).

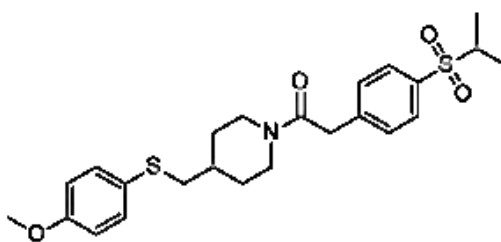


Figura 4.14 - Estrutura química do protótipo promissor desenvolvido em 2023 por Lyon et al. [Adaptado de (183)].

4.2.9 RISUG®

Os indianos têm vindo a tentar desenvolver novas formas de contraceção seja feminina ou masculina como resposta ao seu enorme problema demográfico, o qual requer um melhor planeamento e ação no terreno, pois a elevada taxa de natalidade acresce ainda mais problemas do foro económico, político e social. Em resposta a esta problemática *Misro et al.*, em 1979, desenvolveram um composto capaz de realizar uma “pseudo-oclusão” eficaz dos canais deferentes, o qual impede a passagem de espermatozoides aquando da ejaculação, como se de um filtro se tratasse (184). O composto trata-se de uma mistura de um polímero, o anidrido estireno maleico (AEM), dissolvido noutro polímero bioaceitável, o dimetilsulfoxido (DMSO). Na altura acreditava-se que o

efeito farmacológico do contraceptivo, que era injetado no lúmen dos canais deferentes, se devia à alteração drástica do pH do meio: a alteração do pH fisiológico próximo de 7 para abaixo de 3,5 causa a morte ou a imobilização dos espermatozoides, sem afetar o tecido dos canais deferentes (185).

Os resultados obtidos por *Misro et al.* inspiraram o desenvolvimento de uma nova forma anticoncepcional, patenteada na Índia, China e EUA sob a designação de *Reversible Inhibition of Sperm Under Guidance* (RISUG®), que em português significa inibição espermática reversível e vigiada (186). Este método contraceptivo consiste na injeção de uma pequena porção de AEM diluída em DMSO nos canais deferentes do homem, de acordo com uma metodologia inspirada na vasectomia, mas muito mais simplificada, requerendo uma rápida intervenção e apenas com anestesia local (figura 4.15). Após a implantação do composto polimérico no lúmen dos canais deferentes, forma-se um hidrogel devido à hidrólise do anel anidrido do AEM, formando dois grupos carboxílicos sensíveis ao pH, os quais reagem com os fluidos biológicos, causando o aumento do volume do hidrogel, o que provoca a oclusão do canal (184,185). Determinar o tipo de interações e os fluidos biológicos envolvidos nessa reação tem-se mostrado um autêntico desafio, mostrando lacunas no conhecimento preciso da farmacocinética e farmacodinâmica do polímero (184). Todavia sabe-se que o hidrogel forma uma barreira porosa renovável que interage com proteínas e origina um distúrbio de cargas suficiente para alterar o pH local, causando rápidas alterações morfológicas nos espermatozoides, nomeadamente a nível do acrossoma, tornando-os deficientes e inviáveis para a fecundação (186–188). Este composto já apresenta diversos ensaios clínicos que comprovam a sua segurança e eficácia, encontrando-se atualmente em estudos de fase 3 (189). RISUG® apresenta uma eficácia na prevenção da gravidez de 99,02%, uma taxa muito semelhante à do preservativo e até à da tradicional pílula hormonal feminina. Em relação a outros métodos, apresenta uma baixa taxa de falha, pois não requer rigor na posologia, a reversibilidade exige nova intervenção clínica (aplicação de injeção salina com bicarbonato de sódio) e ainda apresenta a vantagem de não interferir na libido e performance sexual (189). De entre os efeitos adversos destaca-se o estado febril, infeção do trato urinário, edema e dor ligeira a moderada no local da injeção ou no aparelho

reprodutor (189). Os resultados promissores dos ensaios clínicos indicam que brevemente a Índia poderá aprovar a comercialização deste anticoncepcional.

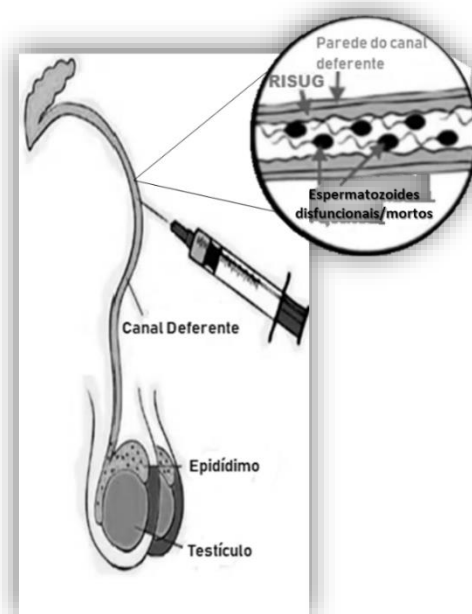


Figura 4.15 - Esquema representativo da aplicação de RISUG® nos canais deferentes. [Adaptado de (185)].

4.2.10 VasageI™

O VasageI™ pode dizer-se que é a alternativa americana melhorada do RISUG®, pois à semelhança deste, trata-se de um ácido estireno maleico. Este polímero sob a forma de ácido, ao contrário do RISUG® que se encontra na forma de anidrido, apresenta melhorias de estabilidade tanto a nível biológico como a nível da sua síntese. Por não se tratar de um anidrido, não hidrolisa em meio aquoso, o que aumenta a sua longevidade de efeito e rentabilidade durante a produção em massa. O veículo de inoculação é igual ao do RISUG®, o DMSO, assim como a sua técnica de aplicação. O que o difere do seu “parente” é o seu mecanismo farmacológico. Após a aplicação de VasageI™, o ácido estireno maleico forma um hidrogel que adere ao tecido e expande pelo lúmen, atuando como uma barreira física de oclusão. O produto já fora testado em ratos e provou-se eficaz causando azoospermia reversível e duradoura (190)

5. Análise crítica dos resultados do inquérito

Neste capítulo serão escrutinados os resultados do questionário realizado (anexo I) durante o período de elaboração desta dissertação (anexo II). O inquérito, realizado e promovido via internet, foi produzido na plataforma gratuita *Google Forms*[®]. O mesmo é composto por cinco perguntas generalistas, que auxiliaram na caracterização da amostra e por um conjunto de quatro questões direcionadas ao sexo feminino e outro conjunto de oito questões direcionadas ao sexo masculino. A utilização de um questionário surge da necessidade de perceber o conhecimento geral da população sobre o desenvolvimento de fármacos contraceptivos masculinos, assim como a opinião pública sobre esta reversão de papéis, no que toca à contraceção.

A amostra inclui um total de 369 inquiridos, com idades compreendidas entre os 18 e os 64 anos, com maior representatividade da faixa dos 25 aos 34 anos (cerca de 37%), e um total de 88,6% afirmando possuir uma vida sexual ativa, o que é relevante para o tema. A amostra é dominada pela presença do sexo feminino, com um peso de 75,1% das respostas obtidas, o que não afeta inteiramente as estatísticas, pela diferença de perguntas colocadas a ambos os sexos.

De forma a compreender se a amostra tinha uma representatividade relevante para o assunto em estudo, questionou-se que método(s) contraceptivo(s) utilizavam. O gráfico 5.1 mostra a distribuição do tipo de método contraceptivo utilizado pelos intervenientes, onde se destaca a utilização de métodos hormonais (dispositivos intrauterinos, comprimidos e outras formas farmacêuticas), naturalmente utilizados por mulheres, totalizando 196 das respostas. A utilização de preservativo representa apenas 29,5%, revelando uma prevalência inferior às estatísticas internacionais, que apontam para taxas de prevalência superior a 40% (191). Este valor de prevalência mais baixo poderá justificar a crescente incidência de ISTs em Portugal desde 2013 (192,193). Em 2020, a OMS alertou para este problema de saúde pública, apresentando estimativas da ocorrência de mais de 374 milhões de novas infeções com 1 dos 4 principais agentes patogénicos responsáveis por ISTs: clamídia, gonorreia, sífilis e trichomonas (193).

Quais os métodos contraceptivos que utiliza?

369 respostas

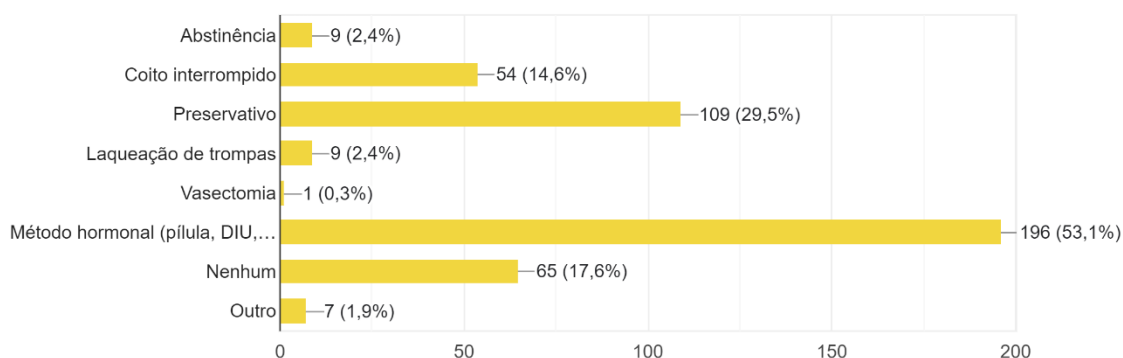


Gráfico 5.1 - Distribuição dos tipos de métodos contraceptivos utilizados pela amostra de indivíduos inquiridos.

O inquérito utilizado apresenta uma lacuna na identificação e caracterização da amostra na medida em que não foi questionado quantos dos inquiridos que mantêm uma vida sexual ativa têm parceiros fixos, ou até mesmo, quantos destes não utilizam métodos contraceptivos por opção (o casal pode ter o objetivo de ter filhos). As pessoas entrevistadas que não utilizam qualquer forma de contraceção podem apresentar um viés de resposta devido à falta de empatia com o tema.

Relativamente aos métodos contraceptivos utilizados, a amostra apresenta ainda dois extremos nas respostas que devem ser interpretados: métodos mais permanentes como a laqueação e a vasectomia que representam respetivamente, 2,4% e 0,3%; a ausência de contraceção que representa 17,6%. Estes dois extremos na amostra poderão influenciar algumas das respostas obtidas subsequentemente na medida em que existem dois cenários: os mais liberalistas que não utilizam qualquer método porque podem querer efetivamente ter filhos ou então nem sequer se preocupam o suficiente com as consequências das relações sexuais desprotegidas ao ponto de optarem por qualquer método contraceptivo; já os mais conscientes, que são normalmente casais mais velhos com uma vida estável e um agregado familiar bem estabelecido, tendo por opção decidido que ter filhos está fora dos seus planos (tendo em conta as características da amostra pode fazer algum sentido, pois mais de 45% dos inquiridos tem mais de 35 anos).

A população da amostra mostrou literacia sobre o tema abordado uma vez que 50% dos indagados afirmaram ter conhecimento sobre o desenvolvimento desta nova classe de fármacos. Do ponto de vista terapêutico, um baixo nível de literacia está diretamente relacionado com uma fraca adesão terapêutica, o que representa desde logo uma barreira ao tratamento e, por conseguinte, a um insucesso no que toca ao desenvolvimento e comercialização (194).

De forma a perspetivar a aceitabilidade dos homens à toma de contraceptivos orais, colocou-se a questão: *“A eficácia de uma pílula masculina será igual ou superior à de outros métodos como o preservativo ou a pílula feminina. Se existisse uma pílula contraceptiva para homens, tomaria?”*. Cerca de 60% dos homens inquiridos respondeu afirmativamente à questão, o que pode ser indício de um cenário otimista no que toca à aceitabilidade desta nova classe de fármacos. Esta estatística está em consonância com os resultados de estudos internacionais, os quais reportam uma aceitação dos homens face a contraceptivos masculinos superior a 55% (195).

O sucesso terapêutico e comercial de um medicamento comercializado vai para além da aceitação, é também indispensável que os utentes tenham uma elevada adesão à terapêutica. Um dos fatores que afeta diretamente a adesão à terapêutica é o tipo de forma farmacêutica e como a posologia e o veículo do fármaco podem afetar e influenciar o utente. A forma farmacêutica de um medicamento deve satisfazer a conveniência do utente para alcançar o propósito terapêutico sem causar uma experiência desagradável (196). Para averiguar se as formas farmacêuticas correntemente em estudo afetariam a adesão à terapêutica, questionou-se aos homens que tipo de forma farmacêutica privilegiariam. No gráfico 5.2 verifica-se que a grande maioria dos homens prefere uma forma farmacêutica para toma oral, como os comprimidos. Outros estudos deste tipo indicam que a maioria dos homens associa as formas farmacêuticas injetáveis a maior eficácia, sendo uma das preferidas. Contudo, a maioria dos homens optaria por formas farmacêuticas sólidas como comprimidos, até para evitar o constrangimento da dor relacionado com a injeção (197–199). Da amostra de 92 homens, 9,7% preferem aplicar gel tópico diariamente e apenas 6,5% administrariam uma injeção subcutânea

semanalmente, assim, estes resultados poderão indicar uma fraca adesão terapêutica para estas formulações.

Se tomasse a pílula, qual das seguintes formas farmacêuticas preferia utilizar:

93 respostas

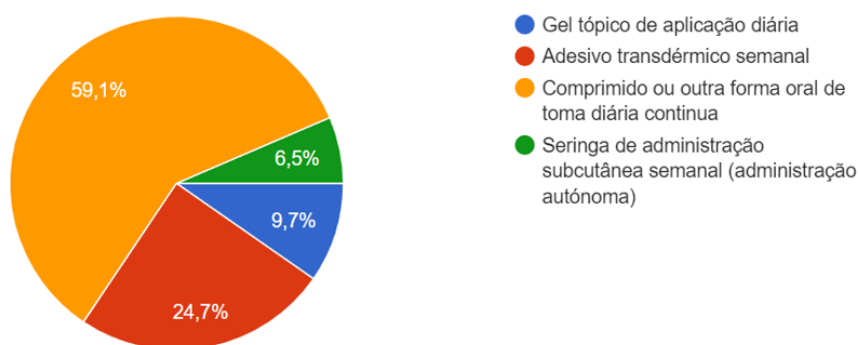


Gráfico 5.2 - Tipos de formas farmacêuticas preferidas para os homens, se tivessem que tomar um anticoncepcional.

Relativamente à pergunta “*Confiaria em si para evitar uma gravidez indesejada e aderiria à terapêutica e posologia prescritas?*”, aproximadamente 70% dos homens admitiu-se digno para cumprir esse papel. Curiosamente, *Dismore et al.* em 2017 elaborou um estudo qualitativo com base em entrevistas semi-estruturadas com 22 homens e obteve um resultado contraditório, onde os próprios homens inquiridos se afirmaram como pouco fiáveis, não sendo de confiança para assumir ativamente essa responsabilidade. O autor ainda refere, com base em algumas respostas observadas, que alguns homens poderão não se mostrar recetivos à prática por a considerarem exclusivamente feminina, o que poderá afetar a sua masculinidade (197).

Apesar da adesão à terapêutica ser difícil de prever e determinar, é notável que a intensidade dos efeitos adversos e a sua persistência têm a sua influência negativa (200). De forma a avaliar o impacto dos efeitos secundários na *compliance* da contraceção masculina colocou-se a seguinte pergunta aos homens: “*Como qualquer medicamento, as pílulas masculinas não serão isentas de efeitos adversos. Sabendo disso aderiria à terapêutica?*”. Cerca de 22,6% dos inquiridos respondeu que aderiria à terapêutica sem objeções, porém, aproximadamente 50% suspenderia a terapêutica se os efeitos fossem persistentes, e os restantes 27% respondeu negativamente à questão. No que toca à adesão à terapêutica, podemos afirmar que a maioria dos homens se

mostra tolerante à hipótese de poder padecer de reações adversas. Contudo, quando se informa aos sondados que as reações mais comuns são náuseas, vômitos, dores de cabeça, irritabilidade e aumento de peso, o número de respostas positivas reduz drasticamente (para cerca de metade). Curiosamente, cerca de 63% das mulheres da amostra confirma que os seus parceiros cumpririam a terapêutica contracetiva apesar dos efeitos adversos.

Os tratamentos hormonais apresentados preveem uma diminuição da performance sexual e da libido do homem. Como tal, questionou-se os indivíduos do sexo masculino se aderiam a esta terapêutica, apesar desta reação adversa. Analisando esse cenário, a maioria dos homens (mais de 85%) considerou que estes efeitos secundários seriam decisivos para a suspensão do esquema terapêutico, revelando que o homem valoriza bastante uma vida sexual ativa. De forma a avaliar a importância de uma vida sexual ativa também para as mulheres, colocou-se a seguinte questão: *“Se a toma da pílula masculina pudesse afetar o desempenho e/ou desejo sexual do seu parceiro”*. Sobre este tema apenas 15,6% das mulheres se mostrou indiferente, o que revela que tanto homens como mulheres valorizam uma vida sexual ativa em detrimento deste método anticoncepcional.

De forma a avaliar o nível de confiança que as mulheres depositariam no seu parceiro para a responsabilidade da toma diária de um contracetivo, questionou-se às mesmas: *“Se existisse uma pílula contracetiva masculina, confiaria no seu parceiro para assumir a responsabilidade da contraceção?”* A maioria das mulheres, cerca de 70%, afirmaram confiar no homem para assumir esse papel. Estes resultados refletem concordância com outros estudos de impacto de contracetivos masculinos, os quais mostram que as mulheres depositam uma certa confiança nos homens para assumir responsabilidade ativa no planeamento familiar (201).

Por fim, colocou-se uma questão idêntica a ambos os sexos (gráficos 5.3 e 5.4) para determinar qual seria a mais-valia dos casais se existissem contracetivos masculinos. Os resultados obtidos, apesar de mostrarem algum sexismo, revelam que o desenvolvimento da pílula masculina liberta a mulher dessa responsabilidade e que o homem ganha mais equidade no que toca ao planeamento familiar. Esta liberdade de escolha e equidade poderá desprender

as mulheres do peso da responsabilidade, o que, dependendo do tipo de ligação afetiva do casal, reforça a sua intimidade e proximidade (197,199,202). Em contrapartida os homens deixam de ficar tão restritos aos métodos de barreira e menos dependentes das mulheres para evitar uma gravidez indesejada (203).

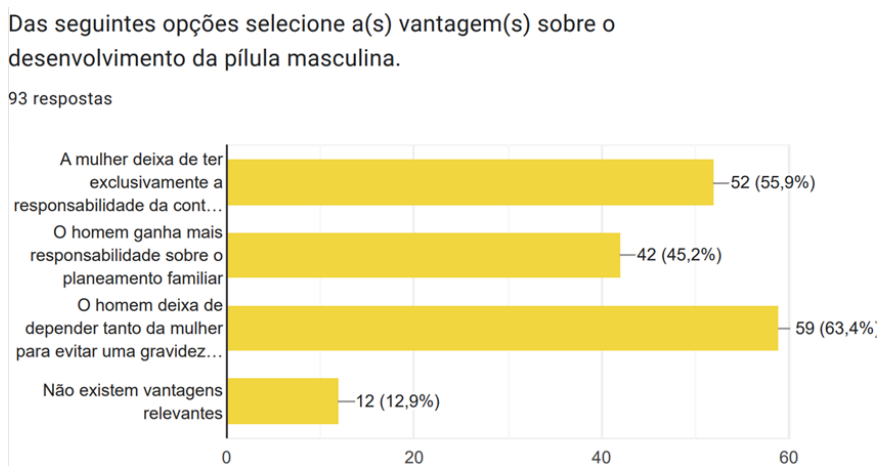


Gráfico 5.3 - Distribuição das respostas dos homens às vantagens relacionadas com o desenvolvimento da "pílula" masculina.

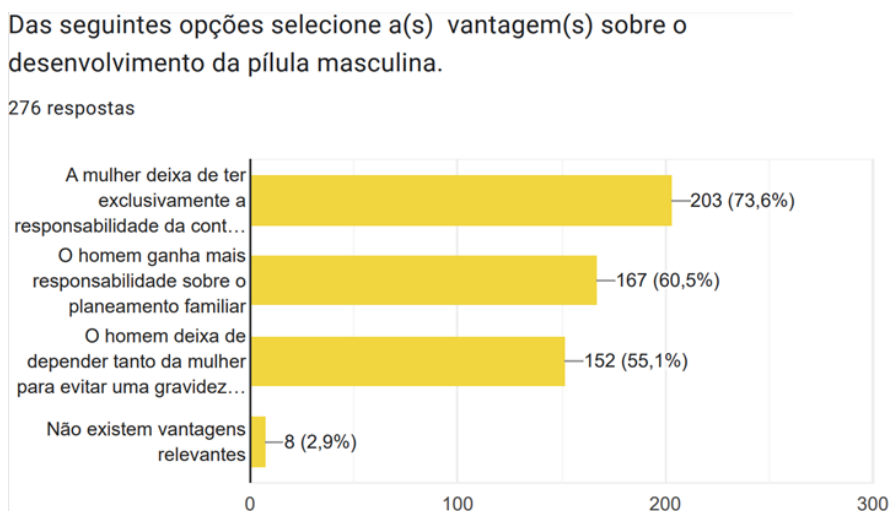


Gráfico 5.4 - Distribuição das respostas das mulheres às vantagens relacionadas com o desenvolvimento da "pílula" masculina.

6. Conclusão e perspectivas futuras

A contraceção tem um papel cada vez mais preponderante na sociedade, visto que a decisão de ter filhos deve ser uma decisão cada vez mais consciente e ponderada. O aparecimento de uma nova solução farmacológica contraceptiva, afeta exclusivamente ao homem, aumenta as opções terapêuticas e poderá proporcionar uma maior adesão à terapêutica e um aumento da eficácia na contraceção. Um planeamento familiar com sucesso pode vir a ser uma ferramenta fundamental para atenuar a crise mundial financeira e de recursos que se tem vindo a assistir e que se pode agravar. Além disso, esta inovação poderá significar uma alternativa terapêutica viável para homens e casais, principalmente quando a terapêutica hormonal ou outros métodos contraceptivos convencionais são contraindicados ou inacessíveis.

A descoberta e desenvolvimento de novos fármacos é um processo moroso e multidisciplinar que pode demorar décadas e está intimamente dependente não só dos avanços científicos e tecnológicos, mas também do seu interesse económico. Poderá existir um certo desinteresse por parte da indústria farmacêutica em desenvolver contraceptivos masculinos, visto que esta classe de fármacos representa uma fatia muito pequena do volume global do negócio. Por outro lado, ainda existem poucas conclusões de sucesso extrapoladas para o modelo humano.

Dissecando os resultados do inquérito e tendo em conta estudos internacionais que analisaram o possível impacto desta nova classe farmacológica (199,204), é notório que a população em geral mostra-se recetiva a esta solução terapêutica. A equidade de género é cada vez mais imperativa na sociedade contemporânea, pelo que poderá significar que o homem também tenha o poder de tomar decisões relacionadas com a conceção assim como a sua participação ativa no planeamento familiar (205,206).

Quanto às classes de fármacos abordadas, no que toca às alternativas hormonais, esta terapêutica mostra-se pouco viável, principalmente no que toca à sua aceitação e adesão. Esta abordagem farmacológica, apesar de representar uma ação direta, por inibição da espermatogénese por via do eixo hipotálamo-hipófise, apresenta efeitos secundários, como o aumento de peso,

diminuição da libido e performance sexual, os quais se mostram hostis para os homens. Com base nos resultados do inquérito realizado, fica claro que tanto homens como mulheres não estão dispostos a considerar uma terapia contraceptiva que possa impactar negativamente a sua vida sexual.

As alternativas não hormonais aparentam uma maior segurança nos modelos animais estudados e, apesar de ainda existirem poucas evidências acerca da sua farmacocinética e farmacodinâmica em modelos humanos, este poderá ser o futuro da terapêutica contraceptiva masculina. Até agora, a técnica RISUG® é a que se encontra mais avançada no que toca à sua implementação no mercado, contudo, poderá ser alvo de uma menor aceitação do homem porque a sua aplicação requer uma intervenção especializada, o que o torna pouco acessível.

Fármacos obtidos a partir de plantas, como o triptonido podem, à primeira vista, parecer mais fáceis de obter e produzir, contudo o processo de extração do composto com atividade terapêutica mostra-se difícil. A extração de compostos fitoterapêuticos é um processo moroso, pois os extratos contêm outros produtos com elevada semelhança química, como enantiómeros não ativos, o que dificulta bastante o seu isolamento e purificação.

As abordagens terapêuticas fundamentadas na farmacogenómica e na manipulação de fatores epigenéticos, como os ARAR e os inibidores BET, apresentam desafios significativos na farmacoterapia, uma vez que, avaliar com precisão e a curto/médio prazo o impacto desses fármacos na expressão de outras proteínas é uma tarefa complexa. A inibição da expressão proteica pode influenciar outras vias metabólicas que não são prontamente observadas em ensaios clínicos controlados. Adicionalmente, a regulação exógena de proteínas pode predispor a mutações nos espermatozoides, o que pode levar ao aparecimento de fetos com anomalias congénitas, levantando questões éticas relevantes.

A abordagem por via de alvos exclusivos do tecido testicular, como é o caso dos canais SLO3, CatSper ou até mesmo da EPPIN, parece ser uma opção viável uma vez que os resultados apurados mostram elevada eficácia e segurança com poucas hipóteses de apresentar efeitos sistémicos.

Apesar da contraceção masculina ainda se encontrar numa fase muito embrionária, é visível que o seu sucesso reside em soluções terapêuticas não hormonais. Existe uma emergência no seu desenvolvimento, muito fundamentada pela necessidade de novas alternativas de terapêutica contracetiva. É necessário continuar no caminho da pesquisa de novos alvos terapêuticos mais específicos e infalíveis, como por exemplo as proteínas c-kit presentes nas espermatogónias, assim como na investigação, desenvolvimento e otimização de fármacos como VU0546110.

7 Bibliografia

1. Hatcher RA, Kowal D, Hurst JW. Clinical methods: the history, physical, and laboratory examinations. 3rd ed. Walker HK, Hall W. D., Hurst J. W., editores. Vol. Capítulo 147. Boston; 1990.
2. Ganatra B, Gerdtts C, Rossier C, Johnson BR, Tunçalp Ö, Assifi A, *et al.* Global, regional, and subregional classification of abortions by safety, 2010–14: estimates from a Bayesian hierarchical model. *The Lancet*. 2017; 390(10110): 2372–81.
3. United Nations Department of Economic and Social Affairs. World population prospects 2022: summary of results [Internet]. 2022 [citado 4 de abril de 2024]. Disponível em: <https://www.un.org/development/desa/pd/content/World-Population-Prospect-2022>.
4. Bongaarts J, O'Neill BC. Global warming policy: Is population left out in the cold? *Science*. 2018; 361(6403): 650–2.
5. Caro D, Schueller J, Ramsey M, Voet W. A manual for integrating gender into reproductive health and HIV programs: from commitment to action. Interagency Gender Working Group. 2003.
6. Finch B. E., Green H. Contraception Through the Ages. Charles C, editor. London: Thomas Publishers; 1964. 1–6 p.
7. Sherfey MJ. The nature and evolution of female sexuality. The nature and evolution of female sexuality. New York, US: Crown Publishing Group/Random House; 1972. 32 p.
8. Golub Sharon. Periods: from menarche to menopause. Califórnia: Sage Publications; 1992. 1–27 p.
9. Vātsyāyana M., Kalyan M. The illustrated kama sutra: ananga-ranga perfumed garden. Vermont: Park Street Press; 1991. 4–7 p.
10. Ranke-Heinemann U. Eunuchs for the kingdom of heaven: women, sexuality and the catholic church. Penguin Books; 1991. 99–119 p.
11. Noonan JT. A history of its treatment by the catholic theologians and canonists, enlarged edition. Harvard University Press; 1986. 1–6 p.
12. Beard J. The span of gestation and the cause of birth: a study of the critical period and its effects in mammalia. G. Fischer; 1897. 27–34 p.
13. Dickinson RL. The “safe period” as a birth control measure: A study and evaluation of available data. *Am J Obstet Gynecol*. 1927; 14(6): 718–30.
14. Thiery M. Kyusaku Ogino (1882-1975) and Herman Knaus (1892-1975) and the Ogino-Knaus method. *Tijdschr Geneesk*. 2000; 56: 1514–7.
15. Museum of contraception and abortion. Konzip conception disc [Internet]. 2023 [citado 3 de abril de 2024]. Disponível em: <https://muvs.org/en/contraception/introspection/konzip-conception-disc-id1335/>.
16. Sutter J, Freedman R., Whelpton P. K. et Campbell A. A. - Family Planning Sterility and Population Growth. *Population* (Wash DC). 1961; 16(1): 130–1.
17. Cullen-DuPont K. Encyclopedia of women's history in America. 2nd ed. Encyclopedia of women's history in America. Facts on file; 2000. 11 p.
18. Rakhi J, Sumathi M. Contraceptive methods: needs, options and utilization. *Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. 2011; 61(6): 626–34.
19. Singh S, Wulf D, Henshaw Stanley, Bankole Akinrinola, Haas Taylor. Sharing Responsibility: Women, Society and Abortion Worldwide. The Alan Guttmacher Institute 1999. 6–10 p.
20. Waterstone M, Bewley S, Wolfe C. Incidence and predictors of severe obstetric morbidity: case-control study. *BMJ*. 2001; 322(7294): 1089–94.

21. Fleming RA, Souza JP, De Sousa MH, Parpinelli MA, Amaral E, Cecatti JG. Self-reported maternal morbidity and associated factors among brazilian women. *Rev Assoc Med Bras.* 2008; 54(3): 249–55.
22. Center for Disease Control and Prevention. Trends in pregnancy-related mortality ratios in the United States: 1987-2019 [Internet]. 2019 [citado 3 de abril de 2024]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/reproductivehealth/maternal-mortality/pregnancy-mortality-surveillance-system.htm>.
23. Howell EA. Reducing disparities in severe maternal morbidity and mortality. *Clin Obstet Gynecol.* 2018; 61(2): 387–99.
24. Mikulic M. Pharmaceutical market worldwide revenue 2001-2023 | Statista [Internet]. [citado 3 de abril de 2024]. Disponível em: <https://www.statista.com/statistics/263102/pharmaceutical-market-worldwide-revenue-since-2001/>.
25. Fortune Business Insights. Contraceptive market size [Internet]. 2023 Set [citado 3 de abril de 2024]. Disponível em: <https://www.fortunebusinessinsights.com/industry-reports/contraceptive-drugs-market-100063>.
26. Gilliam ML, Derman RJ. Barrier methods of contraception. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2000; 27(4): 841–58.
27. Paulsen F, Waschke J. Sobotta Atlas of Human Anatomy. 16th ed. Vol. 2. Munich: Elsevier; 2018. 185–187 p.
28. Mawhinney M, Mariotti A. Physiology, pathology and pharmacology of the male reproductive system. *Periodontol 2000.* 2013; 61(1): 232–51.
29. Brock G, Hsu GL, Nunes L, von Heyden B, Lue TF. The anatomy of the tunica albuginea in the normal penis and Peyronie’s disease. *J Urol.* 1997; 157(1): 276–81.
30. Chen JG, Jiang R. Contraction mechanism of smooth muscle cells and its relationship with penile erection. *National journal of andrology.* 2018; 24(2): 172–5.
31. Skandhan KP, Rajahariprasad A. The process of spermatogenesis liberates significant heat and the scrotum has a role in body thermoregulation. *Med Hypotheses.* 2007; 68(2): 303–7.
32. Holmquist F, Andersson KE, Hedlund H. Actions of endothelin on isolated corpus cavernosum from rabbit and man. *Acta Physiol Scand.* 8 de Maio de 1990; 139(1–2): 113–22.
33. Davidoff MS, Breucker H, Holstein AF, Seidl K. Cellular architecture of the lamina propria of human seminiferous tubules. *Cell Tissue Res.* 1990; 262(2): 253–61.
34. Msiska T. Identification of secondary metabolites and mechanisms of action for Malawi herbal aphrodisiacs on male reproductive system. Malawi University of Science and Technology; 2021.
35. Hales DB. Testicular macrophage modulation of Leydig cell steroidogenesis. *J Reprod Immunol.* 2002; 57(1–2): 3–18.
36. Heller CH, Clermont Y. Kinetics of the germinal epithelium in man. *Recent Prog Horm Res.* 1964; 20: 545–75.
37. França LR, Hess RA, Dufour JM, Hofmann MC, Griswold MD. The Sertoli cell: one hundred fifty years of beauty and plasticity. *Andrology.* 2016;4(2):189–212.
38. Griswold SL, Behringer RR. Fetal leydig cell origin and development. *Sexual Development.* 2009; 3(1): 1–15.
39. Hinton B, Robaire B. Knobil and neill’s physiology of reproduction. 4.ª ed. Academic Press; 2014. 691–771 p.
40. Amann RP. A critical review of methods for evaluation of spermatogenesis from seminal characteristics. *J Androl.* 1981; 2(1): 37–58.

41. Ernst LM, Ruchelli ED, Carreon KC, Huff DS. Color Atlas of Fetal and Neonatal Histology 2.^a ed. Springer; 2019. 143–152 p.
42. Kumar VL, Majumder PK. Prostate gland: structure, functions and regulation. *Int Urol Nephrol.* 1995; 27(3): 231–43.
43. Fair WR, Couch J, Wehner N. The prostatic antibacterial factor: identity and significance. *Urology.* 1976; VII(2): 169–77.
44. Steers WD. 5 α -reductase activity in the prostate. *Urology.* 2001; 58(6): 17–24.
45. Chughtai B, Sawas A, O'Malley RL, Naik RR, Khan SA, Pentyala S. A neglected gland: A review of Cowper's gland. *Int J Androl.* 2005; 28(2): 74–7.
46. Migliari R, Riva A, Lantini MS, Melis M, Usai E. Diffuse lymphoid tissue associated with the human bulbourethral gland. an immunohistologic characterization. *J Androl.* 1992; 13(4): 337–41.
47. Björndahl L, Kvist U. Sequence of ejaculation affects the spermatozoon as a carrier and its message. *Reprod Biomed Online.* 2003; 7(4): 440–8.
48. Feng CW, Bowles J, Koopman P. Control of mammalian germ cell entry into meiosis. *Mol Cell Endocrinol.* 2014; 382(1): 488–97.
49. Schlatt S, Ehmcke J. Regulation of spermatogenesis: An evolutionary biologist's perspective. *Semin Cell Dev Biol.* 2014; 29: 2–16.
50. Heshmati HM, Taleb M, Turpin G. Inhibin: its origin, nature and role. *Presse Med.* 1983; 12(26): 1663–5.
51. Oatley JM, Brinster RL. The germline stem cell niche unit in mammalian testes. *Physiol Rev.* 2012; 92(2): 577–95.
52. Bellve A, Cavicchia J, Millette C, O'Brien D, Bhatnagar Y, Dym M. Spermatogenic cells of the prepuberal mouse: isolation and morphological characterization. *J Cell Biol.* 1977; 74(1): 68–85.
53. Waheeb R, Hofmann M -C. Human spermatogonial stem cells: a possible origin for spermatocytic seminoma. *Int J Androl.* 2011; 34: 296–305.
54. Seitz J, Möbius J, Bergmann M, Meinhardt A. Mitochondrial differentiation during meiosis of male germ cells. *Int J Androl.* 1995; 18: 7–11.
55. Muciaccia B, Boitani C, Berloco BP, Nudo F, Spadetta G, Stefanini M, *et al.* Novel stage classification of human spermatogenesis based on acrosome development. *Biol Reprod.* 2013; 89(3): 1–10.
56. Byskov AG, Andersen CY, Nordholm L, Thogersen H, Guoliang X, Wassmann O, *et al.* Chemical structure of sterols that activate oocyte meiosis. *Nature.* 1995; 374(6522): 559–62.
57. Allen JW, Dix DJ, Collins BW, Merrick BA, He C, Selkirk JK, *et al.* HSP70-2 is part of the synaptonemal complex in mouse and hamster spermatocytes. *Chromosoma.* 1996; 104(6): 414–21.
58. Yoshinaga K, Nishikawa S, Ogawa M, Hayashi SI, Kunisada T, Fujimoto T, *et al.* Role of c-kit in mouse spermatogenesis: identification of spermatogonia as a specific site of c-kit expression and function. *Development.* 1991; 113(2): 689–99.
59. Menkveld R, Stander FSH, Kotze TJ vW., Kruger TF, Zyl JA van. The evaluation of morphological characteristics of human spermatozoa according to stricter criteria. *Human Reproduction.* 1990; 5(5): 586–92.
60. Lasiene K. Assessment of human sperm cells morphological parameters. Em: Meccariello R, Chianese R, editores. *Spermatozoa - facts and perspectives.* 1.^a ed. Rijeka: IntechOpen; 2017. Ch. 4.
61. Bartoov B, Berkovitz A, Eltes F, Kogosowski A, Menezes Y, Barak Y. Real-time fine morphology of motile human sperm cells is associated with IVF-ICSI outcome. *J Androl.* 2002; 23(1): 1–8.

62. Cui KH. Size differences between human X and Y spermatozoa and prefertilization diagnosis. *Mol Hum Reprod.* 1997; 3(1): 61–7.
63. El-Ghobashy AA, West CR. The human sperm head: a key for successful fertilization. *J Androl.* 2003; 24(2): 232–8.
64. Topfer-Petersen E. Carbohydrate-based interactions on the route of a spermatozoon to fertilization. *Hum Reprod Update.* 1999; 5(4): 314–29.
65. Myles DG. Molecular mechanisms of sperm-egg membrane binding and fusion in mammals. *Dev Biol.* 1993; 158(1): 35–45.
66. Avidor-Reiss T, Carr A, Fishman EL. The sperm centrioles. *Mol Cell Endocrinol.* 2020; 518: 1–34.
67. Ramalho-Santos J, Varum S, Amaral S, Mota PC, Sousa AP, Amaral A. Mitochondrial functionality in reproduction: from gonads and gametes to embryos and embryonic stem cells. *Hum Reprod Update.* 2009; 15(5): 553–72.
68. Talarczyk-Desole J, Kotwicka M, Jendraszak M, Pawelczyk L, Murawski M, Jędrzejczak P. Sperm midpiece apoptotic markers: Impact on fertilizing potential in in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Hum Cell.* 2016; 29(2): 67–75.
69. Walton T, Gui M, Velkova S, Fassad MR, Hirst RA, Haarman E, *et al.* Axonemal structures reveal mechanoregulatory and disease mechanisms. *Nature.* 2023; 618(7965): 625–33.
70. Lindemann CB. Structural-functional relationships of the dynein, spokes, and central-pair projections predicted from an analysis of the forces acting within a flagellum. *Biophys J.* 2003; 84(6): 4115–26.
71. Demir O, Ozalp M, Sal H, Aran T, Osmanagaoglu MA. Evaluation of the frequency of coitus interruptus and the effect of contraception counselling on this frequency. *J Obstet Gynaecol (Lahore).* 2021; 41(3): 453–8.
72. Centre for Disease Control and Prevention. Key statistics from the national survey of family growth [Internet]. 2019 [citado 3 de abril de 2024]. Disponível em: https://www.cdc.gov/nchs/nsfg/key_statistics/c-keystat.htm.
73. Frost JJ, Darroch JE. Factors associated with contraceptive choice and inconsistent method use. *Perspect Sex Reprod Health.* 2008; 40(2): 94–104.
74. Masters WH, Johnson VE, Kolodny RC. *Human sexuality.* 3rd ed. HarperCollins College Publishers; 1988. 4–8 p.
75. Killick SR, Leary C, Trussell J, Guthrie KA. Sperm content of pre-ejaculatory fluid. *Hum Fertil.* 2011; 14(1): 48–52.
76. Khan F, Mukhtar S, Dickinson IK, Sriprasad S. The story of the condom. *Indian Journal of Urology.* 2013; 29(1): 12–5.
77. The British Museum. Sheath [Internet]. [citado 3 de abril de 2024]. Disponível em: https://www.britishmuseum.org/collection/object/H_1953-0206-1-a-b.
78. Collier Aine. *The humble little condom: a history.* Prometheus Books; 2007. Cap15.
79. Latimer RL, Vodstrcil LA, Fairley CK, Cornelisse VJ, Chow EPF, Read TRH, *et al.* Non-consensual condom removal, reported by patients at a sexual health clinic in Melbourne, Australia. *PLoS One.* 2018; 13(12): 1–16.
80. Ahmed S, Lutalo T, Wawer M, Serwadda D, Sewankambo NK, Nalugoda F, *et al.* HIV incidence and sexually transmitted disease prevalence associated with condom use: a population study in Rakai, Uganda. *AIDS.* 2001; 15(16): 2171–9.
81. Pinkerton SD, Abramson PR, Turk ME. Updated estimates of condom effectiveness. *Journal of the Association of Nurses in AIDS Care.* 1998; 9(6): 88–9.
82. Hatcher R, Trussell J, Nelson A, Cates W. *Contraceptive Technology.* 20.^a ed. Bridging the Gap Communications; 2011. 333-6 p.

83. Schill WB, Wolff HH. Ultrastructure of human spermatozoa in the presence of the spermicide nonoxinol-9 and a vaginal contraceptive containing nonoxinol-9. *Andrologia*. 2009; 13(1): 42–9.
84. Dennis EA, Ribeiro AA, Roberts MF, Robson RJ. Nonionic surfactant micelles and mixed micelles with phospholipids. Em: *Solution Chemistry of Surfactants*. 1.^a ed. Springer; 1979. p. 175–94.
85. Raymond EG, Trussell J, Weaver MA, Reeves MF. Estimating contraceptive efficacy: the case of spermicides. *Contraception*. 2013; 87(2): 134–7.
86. Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception*. 2011; 83(5): 397–404.
87. Speroff L, Darney PD. *A clinical guide for contraception*. 5.^a ed. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2011. 281–290 p.
88. Rosenstein IJ, Stafford MK, Kitchen VS, Ward H, Weber JN, Taylor-Robinson D. Effect on normal vaginal flora of three intravaginal microbicidal agents potentially active against human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis*. 1998; 177(5): 1386–90.
89. Kelly JP, Reynolds RB, Stagno S, Louv WC, Alexander WJ. In vitro activity of the spermicide nonoxynol-9 against chlamydia trachomatis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1985; 27(5): 760–2.
90. Singh B, Cutler JC, Utidjian HMD. Studies on development of a vaginal preparation providing both prophylaxis against venereal disease, other genital infections and contraception. *Contraception*. 1972; 5(5): 401–11.
91. Musekiwa A, Fernando NB, Abariga SA. Effectiveness of vaginal microbicides in preventing HIV transmission. *Tropical Medicine & International Health*. 2020; 25(7): 790–802.
92. Roddy RE, Zekeng L, Ryan KA, Tamoufé U, Weir SS, Wong EL. A controlled trial of nonoxynol-9 film to reduce male-to-female transmission of sexually transmitted diseases. *New England Journal of Medicine*. 1998; 339(8): 504–10.
93. PubChem. Nonaethylene glycol nonylphenyl ether [Internet]. [citado 3 de abril de 2024]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/72385>.
94. Kantor WM. Beginnings of sterilization in America. *Journal of Heredity*. 1937; 28(11): 374–6.
95. Ochsner AJ. The surgical treatment of habitual criminals, imbeciles, perverts, paupers, morons, epileptics and degenerates. *Ann Surg*. 1925; 82(3): 321–5.
96. Gugliotta A. Dr. Sharp with His Little Knife: Therapeutic and Punitive Origins of Eugenic Vasectomy. *J Hist Med Allied Sci*. 1998; 53(4): 371–406.
97. Wagenaar J. Vasectomy in prostatic surgery. *Eur Urol*. 1975; 1(6): 275–7.
98. Ross JA, Wardlaw TM, Huber DH, Hong S. Cohort trends in sterilization: some international comparisons. *Int Fam Plan Perspect*. 1987; 13(2): 52.
99. Roth MY, Ilani N, Wang C, Page ST, Bremner WJ, Swerdloff RS, *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.
100. World Health Organisation Task Force. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia in normal men. *The Lancet*. 1990; 336(8721): 955–9.
101. Griffin PD, Aribarg A, Gui-yuan Z, Jian C, Guo-zhu L, Anderson RA, *et al*. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia and oligozoospermia in normal men. *Fertil Steril*. 1996; 65(4): 821–9.
102. 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*. 1996; 65(4): 821–9.

103. Nelson AL. Comprehensive overview of the recently FDA-approved contraceptive vaginal ring releasing segesterone acetate and ethinylestradiol: a new year-long, patient controlled, reversible birth control method. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019; 12(10): 953–63.
104. Sitruk-Ware R, Nath A. The use of newer progestins for contraception. *Contraception*. 2010; 82(5): 410–7.
105. Mahabadi V, Amory JK, Swerdloff RS, Bremner WJ, Page ST, Sitruk-Ware R, *et al*. Combined transdermal testosterone gel and the progestin nesterone suppresses serum gonadotropins in men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009; 94(7): 2313–20.
106. Louwagie EJ, Quinn GFL, Pond KL, Hansen KA. Male contraception: narrative review of ongoing research. *Basic Clin Androl*. 2023; 33(1).
107. Anawalt BD, Roth MY, Ceponis J, Surampudi V, Amory JK, Swerdloff RS, *et al*. Combined nesterone–testosterone gel suppresses serum gonadotropins to concentrations associated with effective hormonal contraception in men. *Andrology* 2019; 7(6): 878.
108. Liu PY, Death AK, Handelsman DJ. Androgens and cardiovascular disease. Vol. 24, *Endocrine Reviews*. Endocrine Society; 2003. p. 313–40.
109. Attardi BJ, Hild SA, Reel JR. Dimethandrolone undecanoate: a new potent orally active androgen with progestational activity. *Endocrinology*, 2006; 147(6): 3016–26.
110. Thirumalai A, Ceponis J, Amory JK, Swerdloff R, Surampudi V, Liu PY, *et al*. Effects of 28 days of oral dimethandrolone undecanoate in healthy men: a prototype male pill. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019; 104(2): 423–32.
111. Wu S, Yuen F, Swerdloff RS, Pak Y, Thirumalai A, Liu PY, *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): 629–38.
112. Yuen F, Thirumalai A, Pham C, Swerdloff RS, Anawalt BD, Liu PY, *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): 835–47.
113. Nya-Ngatchou JJ, Amory JK. New approaches to male non-hormonal contraception. *Contraception*. 2013; 87(3): 296–9.
114. Yan W. Male infertility caused by spermiogenic defects: Lessons from gene knockouts. *Mol Cell Endocrinol*. 2009; 306(1–2): 24–32.
115. Wang YE, Luo YD, Tang XC. Studies of the anti-fertility actions of cotton seed meal and gossypol. *Acta pharmaceutica Sinica*. 1979; 14(11): m663–9.
116. National Coordinating Group on Male Antifertility Agents. Gossypol – a new antifertility agent for males. *Gynecol Obstet Invest*. 1979; 10(4): 163–76.
117. Waites GMH, 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.
118. Reidenberg MM, Gu ZP, Coutinho E, Athayde C, Frick J, Alvarez F, *et al*. Differences in serum potassium concentrations in normal men in different geographic locations. *Clin Chem*. 1993; 39(1): 72–5.
119. Pal D, Sahu P, Sethi G, Wallace CE, Bishayee A. Gossypol and Its natural derivatives: multitargeted phytochemicals as potential drug candidates for oncologic diseases. *Pharmaceutics*. 2022; 14(12).
120. Coutinho EM. Gossypol: a contraceptive for men. *Contraception*. 2002; 65(4): 259–63.
121. Dodou K. Investigations on gossypol: past and present developments. *Expert Opin Investig Drugs*. 2005; 14(11): 1419–34.
122. Vainio P, Thurén T, Wichman K, Luukkainen T, Kinnunen PKJ. Hydrolysis of phospholipid monolayers by human spermatozoa. Inhibition by male contraceptive gossypol. *Biochim Biophys Acta*. 1985; 814(2): 405–8.

123. Guo JL, Yuan SX, Wang XC, Xu SX, LI DD. Tripterygium wilfordii Hook f in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. Preliminary report. Chin Med J (Engl). 1981; 94(7): 405–12.
124. PubChem. Triptolide [Internet]. [citado 4 de abril de 2024]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/107985>.
125. PubChem. Triptonide [Internet]. [citado 4 de abril de 2024]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/65411>.
126. Gu WZ, Chen R, Brandwein S, McAlpine J, Bures N. Isolation, purification, and characterization of immunosuppressive compounds from tripterygium: triptolide and triptodiolide. Int J Immunopharmacol. 1995; 17(5): 351–6.
127. Lue Y, Sinha Hikim AP, Wang C, Leung A, Baravarian S, Reutrakul V, *et al.* Triptolide: a potential male contraceptive. J Androl. 1998; 19(4): 479–86.
128. Chang Z, Qin W, Zheng H, Schegg K, Han L, Liu X, *et al.* Triptonide is a reversible non-hormonal male contraceptive agent in mice and non-human primates. Nat Commun. 2021; 12(1): 1253.
129. Zheng H, Stratton CJ, Morozumi K, Jin J, Yanagimachi R, Yan W. Lack of Spem1 causes aberrant cytoplasm removal, sperm deformation, and male infertility. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2007; 104(16): 6852–7.
130. Koubova J, Menke DB, Zhou Q, Capel B, Griswold MD, Page DC. Retinoic acid regulates sex-specific timing of meiotic initiation in mice. PNAS. 2006; 103(8): 2474–9.
131. Hogarth CA, Amory JK, Griswold MD. Inhibiting vitamin A metabolism as an approach to male contraception. Trends in Endocrinology & Metabolism. 2011; 22(4): 136–44.
132. Abdullah Al Noman MD, Kyzer JL, Chung SSW, Wolgemuth DJ, Georg GI. Retinoic acid receptor antagonists for male contraception: current status. Biol Reprod. 2020; 103(2): 390–9.
133. Chung SSW, 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.
134. MedChemExpress. BMS-189453: RAR Agonist [Internet]. [citado 4 de abril de 2024]. Disponível em: <https://www.medchemexpress.com/bms453.html>.
135. Silvestrini B, Palazzo G, De Gregorio M. Lonidamine and related compounds. Prog Med Chem. 1984; 21: 110–35.
136. Zhang BF, Xing L, Cui PF, Wang FZ, Xie RL, Zhang JL, *et al.* Mitochondria apoptosis pathway synergistically activated by hierarchical targeted nanoparticles co-delivering siRNA and lonidamine. Biomaterials. 2015; 61: 178–89.
137. De Martino C, Malcorni W, Bellocchi M, Floridi A, Marcante ML. Effects of AF 1312 TS and lonidamine on mammalian testis. A morphological study. Chemotherapy. 1981; 27(2): 27–42.
138. Service CA, Puri D, Hsieh TC, Patel DP. Emerging concepts in male contraception: a narrative review of novel, hormonal and non-hormonal options. Ther Adv Reprod Health. 2023; 17: 1–24.
139. Cheng YH, Xia W, Wong EWP, Xie QR, Shao J, Liu T, *et al.* Adjudin-A Male Contraceptive with Other Biological Activities. Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov. 2015; 9(2): 63–73.
140. Cheng CY, Mruk D, Silvestrini B, Bonanomi M, Wong CH, Siu MKY, *et al.* AF-2364 [1-(2,4-dichlorobenzyl)-1H-indazole-3-carbohydrazide] is a potential male contraceptive: a review of recent data. Contraception. 2005; 72(4): 251–61.
141. Grima J, Zhu L ji, Cheng CY. Testis is tightly associated with testicular cell membrane upon its secretion by sertoli cells whose steady-state mrna level in the testis correlates with the turnover and integrity of inter-testicular cell junctions. Journal of Biological Chemistry. 1997; 272(10): 6499–509.

142. Mruk DD, Cheng CY. Testin and actin are key molecular targets of adjuvin, an anti-spermatogenic agent, in the testis. *Spermatogenesis*. 2011; 1(2): 137–46.
143. Chen H, Mruk D, Wong CKC, Silvestrini B, Cheng CY. F5-peptide enhances the efficacy of the non-hormonal male contraceptive adjuvin. *Contraception*. 2019; 99(6): 350–6.
144. Tash JS, Chakrasali R, Jakkraj SR, Hughes J, Smith SK, Hornbaker K, *et al.* Gamendazole, an orally active indazole carboxylic acid male contraceptive agent, targets HSP90AB1 (HSP90BETA) and EEF1A1 (eEF1A), and stimulates II1a transcription in rat sertoli cells 1. *Biol Reprod*. 2008; 78: 1139–52.
145. Richardson RT, Sivashanmugam P, Hall SH, Hamil KG, Moore PA, Ruben SM, *et al.* Cloning and sequencing of human Eppin: A novel family of protease inhibitors expressed in the epididymis and testis. *Gene*. 2001; 270(1–2): 93–102.
146. Clauss A, Lilja H, Lundwall Å. A locus on human chromosome 20 contains several genes expressing protease inhibitor domains with homology to whey acidic protein. *Biochemical Journal*. 2002; 368(1): 233–42.
147. Ding X, Zhang J, Fei J, Bian Z, Li Y, Xia Y, *et al.* Variants of the EPPIN gene affect the risk of idiopathic male infertility in the Han-Chinese population. *Human Reproduction*. 2010; 25(7): 1657–65.
148. Robert M, Gagnon C. Sperm motility inhibitor from human seminal plasma: association with semen coagulum. *Human Reproduction*. 1995; 10(8): 2192–7.
149. Robert M, Gagnon C. Semenogelin I: a coagulum forming, multifunctional seminal vesicle protein. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 1999; 55(7): 944–60.
150. Robert M, Gibbs BF, Jacobson E, Gagnon C. Characterization of prostate-specific antigen proteolytic activity on its major physiological substrate, the sperm motility inhibitor precursor/semenogelin 1. *Biochemistry*. 1997; 36(13): 3811–9.
151. Wang ZJ, Zhang W, Feng NH, Song NH, Wu HF, Sui YG. Molecular mechanism of epididymal protease inhibitor modulating the liquefaction of human semen. *Asian J Androl*. 2008; 10(5): 770–5.
152. Yenugu S, Richardson RT, Sivashanmugam P, Wang Z, O’Rand MG, French FS, *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.
153. O’Rand MG, Widgren EE, Sivashanmugam P, Richardson RT, Hall SH, French FS, *et al.* Reversible Immunocontraception in Male Monkeys Immunized with Eppin. *Science* (1979). 12 de Novembro de 2004; 306(5699): 1189–90.
154. 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*. 19 de Abril de 2018; 13(4): e0195953.
155. Shan C, Li H, Zhang Y, Li Y, Chen Y, He W. Binding interactions of epididymal protease inhibitor and semenogelin-1: a homology modeling, docking and molecular dynamics simulation study. *PeerJ*. 2019; 7: 1–16.
156. Wang R, Li Q, Helfer CM, Jiao J, You J. Bromodomain protein Brd4 associated with acetylated chromatin is important for maintenance of higher-order chromatin structure. *Journal of Biological Chemistry*. 2012; 287(14): 10738–52.
157. Wang L, Wu X, Wang R, Yang C, Li Z, Wang C, *et al.* BRD4 inhibition suppresses cell growth, migration and invasion of salivary adenoid cystic carcinoma. *Biol Res*. 2017; 50(19): 1–13.
158. Devaiah BN, Lewis BA, Cherman N, Hewitt MC, Albrecht BK, Robey PG, *et al.* BRD4 is an atypical kinase that phosphorylates serine2 of the RNA polymerase II carboxy-terminal domain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012; 109(18): 6927–32.
159. Pivot-Pajot C, Caron C, Govin J, Vion A, Rousseaux S, Khochbin S. Acetylation-dependent chromatin reorganization by BRDT, a testis-specific bromodomain-containing protein. *Mol Cell Biol*. 2003; 23(15): 5354–65.

160. Protein Data Bank. Crystal structure of the first bromodomain (BD1) of human BRDT bound to GXH-II-082 [Internet]. 2021 [citado 4 de abril de 2024]. Disponível em: <https://www.rcsb.org/structure/7MRD>.
161. Shang E, Nickerson HD, Wen D, Wang X, Wolgemuth DJ. The first bromodomain of Brdt, a testis-specific member of the BET sub-family of double-bromodomain-containing proteins, is essential for male germ cell differentiation. *Development*. 2007; 134(19): 3507–15.
162. Matzuk MM, McKeown MR, Filippakopoulos P, Li Q, Ma L, Agno JE, *et al.* Small-molecule inhibition of BRDT for male contraception. *Cell*. 2012; 150(4): 673–84.
163. Wang X, Sang M, Gong S, Chen Z, Zhao X, Wang G, *et al.* BET bromodomain inhibitor JQ1 regulates spermatid development by changing chromatin conformation in mouse spermatogenesis. *Genes Dis*. 2022; 9(4): 1062–73.
164. Pubchem. JQ1 compound [Internet]. [citado 4 de abril de 2024]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/46907787>.
165. Lishko P V., Botchkina IL, Kirichok Y. Progesterone activates the principal Ca²⁺ channel of human sperm. *Nature*. 2011; 471(7338): 387–91.
166. Carlson AE, Hille B, Babcock DF. External Ca²⁺ acts upstream of adenylyl cyclase SACY in the bicarbonate signaled activation of sperm motility. *Dev Biol*. 2007; 312(1): 183–92.
167. Chung JJ, Navarro B, Krapivinsky G, Krapivinsky L, Clapham DE. A novel gene required for male fertility and functional CATSPER channel formation in spermatozoa. *Nat Commun*. 2011; 2: 153–64.
168. Carlson AE, Burnett LA, del Camino D, Quill TA, Hille B, Chong JA, *et al.* Pharmacological targeting of native catsper channels reveals a required role in maintenance of sperm hyperactivation. *PLoS One*. 2009; 4(8): e6844.
169. Singh AP, Rajender S. CatSper channel, sperm function and male fertility. *Reprod Biomed Online*. 2015; 30(1): 28–38.
170. Suarez SS. Control of hyperactivation in sperm. *Hum Reprod Update*. 2008; 14(6): 647–57.
171. Rennhack A, Schiffer C, Brenker C, Fridman D, Nitao ET, Cheng Y, *et al.* A novel cross-species inhibitor to study the function of CatSper Ca²⁺ channels in sperm. *Br J Pharmacol*. 2018; 175(15): 3144–61.
172. Navarro B, Kirichok Y, Clapham DE. KSper, a pH-sensitive K⁺ current that controls sperm membrane potential. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007; 104(18): 7688–92.
173. Carlson EJ, Francis R, Liu Y, Li P, Lyon M, Santi CM, *et al.* Discovery and characterization of multiple classes of human CatSper blockers. *ChemMedChem*. 2022; 17(15): e2020004.
174. Salkoff L, Butler A, Ferreira G, Santi C, Wei A. High-conductance potassium channels of the SLO family. *Nat Rev Neurosci*. 2006; 7(12): 921–31.
175. Latorre R, Vergara C, Hidalgo C. Reconstitution in planar lipid bilayers of a Ca²⁺-dependent K⁺ channel from transverse tubule membranes isolated from rabbit skeletal muscle. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1982; 79(3): 805–9.
176. Pallotta BS, Magleby KL, Barrett JN. Single channel recordings of Ca²⁺-activated K⁺ currents in rat muscle cell culture. *Nature*. 1981; 293(5832): 471–4.
177. Yuan A, Santi CM, Wei A, Wang ZW, Pollak K, Nonet M, *et al.* The sodium-activated potassium channel is encoded by a member of the slo gene family. *Neuron*. 2003; 37(5): 765–73.
178. Lyon MD, Ferreira JJ, Li P, Bhagwat S, Butler A, Anderson K, *et al.* SLO3: A Conserved Regulator of Sperm Membrane Potential. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(13): 11205.

179. Santi CM, Martínez-López P, de la Vega-Beltrán JL, Butler A, Alisio A, Darszon A, *et al.* The SLO3 sperm-specific potassium channel plays a vital role in male fertility. *FEBS Lett.* 2010; 584(5): 1041–6.
180. Zeng XH, Yang C, Kim ST, Lingle CJ, Xia XM. Deletion of the Slo3 gene abolishes alkalization-activated K⁺ current in mouse spermatozoa. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2011; 108(14): 5879–84.
181. Lyon M, Li P, Ferreira JJ, Lazarenko RM, Kharade S V., Kramer M, *et al.* A selective inhibitor of the sperm-specific potassium channel SLO3 impairs human sperm function. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2023; 120(4): e2212338120.
182. Wrighton DC, Muench SP, Lippiat JD. Mechanism of inhibition of mouse Slo3 potassium channels by quinine, quinidine and barium. *Br J Pharmacol.* 2015; 172(17): 4355–63.
183. Probechem Biochemicals. VU0546110 - Sperm SLO3 channel inhibitor [Internet]. [citado 4 de abril de 2024]. Disponível em: https://www.probechem.com/products_VU0546110.html.
184. 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.
185. Roy S, Ghosh D, Guha SK. Polyelectrolyte polymer properties in relation to male contraceptive RISUG® action. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2009; 69(1): 77–84.
186. Khilwani B, Badar A, Ansari AS, Lohiya NK. RISUG® as a male contraceptive: journey from bench to bedside. *Basic Clin Androl.* 2020; 30(1): 1–12.
187. Sethi N, Srivastava RK, Singh RK. Histological changes in the vas deferens of rats after injection of a new male antifertility agent “SMA” and its reversibility. *Contraception.* 1990; 41(3): 333–9.
188. Misro MM, Kaur H, Mahajan S, Guha SK. An intravasal non-occlusive contraceptive device in rats. *Reproduction.* 1982; 65(1): 9–13.
189. Sharma RS, Mathur AK, Ch H, Das ra, Shah BS, Goyal A, *et al.* Phase-III Clinical Trial with an Intravasal Once Injectable Non-Hormonal Male Contraceptive-Reversible Inhibition of Sperm under Guidance (RISUG). *Andrology-Open Access.* 2023; 12(5): 1–7.
190. Waller D, Bolick D, Lissner E, Premanandan C, Gamerman G. Azoospermia in rabbits following an intravas injection of Vasalgel™. *Basic Clin Androl.* 2016; 26(1).
191. Szucs LE, Lowry R, Fasula AM, Pampati S, Copen CE, Hussaini KS, *et al.* Condom and contraceptive use among sexually active high school students — youth risk behavior survey. *MMWR Suppl.* 2020; 69(1): 11–8.
192. Centre for Disease Control and Prevention. Annual epidemiological report for 2017: sexually transmitted diseases [Internet]. 2017 [citado 4 de abril de 2024]. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/presentation-annual-epidemiological-report-2017-sexually-transmitted-diseases>.
193. World Health Organization. Sexually transmitted infections (STIs) [Internet]. 2023 [citado 4 de abril de 2024]. Disponível em: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-\(stis\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis)).
194. Oscalices MIL, Okuno MFP, Lopes MCBT, Batista REA, Campanharo CRV. Health literacy and adherence to treatment of patients with heart failure. *Revista da Escola de Enfermagem da USP.* 2019; 53: e03447.
195. Heinemann K, Saad F, Wiesemes M, White S, Heinemann L. Attitudes toward male fertility control: results of a multinational survey on four continents. *Human Reproduction.* 2005; 20(2): 549–56.
196. Shahiwala A. Formulation approaches in enhancement of patient compliance to oral drug therapy. *Expert Opin Drug Deliv.* 2011; 8(11): 1521–9.
197. Dismore L, Van Wersch A, Swainston K. Social constructions of the male contraception pill: When are we going to break the vicious circle? *J Health Psychol.* 2016; 21(5): 788–97.

198. Marcell A V., Plowden K, Bowman SM. Exploring older adolescents' and young adults' attitudes regarding male hormonal contraception: applications for clinical practice. *Human Reproduction*. 2005; 20(11): 3078–84.
199. Ringheim K. Evidence for the acceptability of an injectable hormonal method for men. *Fam Plann Perspect*. 1995; 27(3): 123–8.
200. Martin CW, Anderson RA, Cheng L, Ho PC, van derSpuy Z, Smith KB, *et al*. Potential impact of hormonal male contraception: cross-cultural implications for development of novel preparations. *Human Reproduction*. 2000; 15(3): 637–45.
201. Düsing R. Adverse events, compliance, and changes in therapy. *Curr Hypertens Rep*. 2001; 3(6): 488–92.
202. Glasier AF, Anakwe R, Everington D, Martin CW, Spuy Z van der, Cheng L, *et al*. Would women trust their partners to use a male pill? *Human Reproduction*. 2000; 15(3): 646–9.
203. Solomon H, Yount KM, Mbizvo MT. 'A shot of his own': The acceptability of a male hormonal contraceptive in Indonesia. *Cult Health Sex*. 2007; 9(1): 1–14.
204. Walker S. Attitudes to a male contraceptive pill in a group of contraceptive users in the UK. *J Mens Health*. 2011; 8(4): 267–73.
205. Glasier A. Acceptability of contraception for men: a review. *Contraception*. 2010; 82(5): 453–6.
206. Wang C, Meriggiola MC, Amory JK, Barratt CLR, Behre HM, Bremner WJ, *et al*. Practice and development of male contraception: European Academy of Andrology and American Society of Andrology guidelines. *Andrology*. 2023; 1-31.

8. Anexo I – Questionário

Contraceção Hormonal Masculina: uma nova classe de medicamentos em ascensão

O meu nome é Ricardo Viana e frequento o mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas na Universidade do Algarve. Este questionário é fruto de uma revisão bibliográfica escrupulosa e foi concebido na sequência da elaboração da dissertação de mestrado. Este instrumento de pesquisa é imprescindível para perceber a opinião pública acerca da temática da contraceção masculina. Durante o preenchimento deste questionário, que não deve demorar mais do que 2 minutos do seu tempo, seleccione as respostas de forma honesta, transparente e com espírito crítico sobre o tema.

* Indica uma pergunta obrigatória

1. Sexo *

Marcar apenas uma oval.

- Masculino *Avançar para a pergunta 6*
- Feminino *Avançar para a pergunta 14*

2. Idade *

Marcar apenas uma oval.

- até 18 anos
- 19 a 24 anos
- 25 a 34 anos
- 35 a 44 anos
- 45 a 54 anos
- 55 a 64 anos
- mais de 65 anos

3. Tem uma vida sexual ativa? *

Marcar apenas uma oval.

- Sim
- Não

4. Quais os métodos contraceptivos que utiliza? *

Marcar tudo o que for aplicável.

- Abstinência
- Coito interrompido
- Preservativo
- Laqueação de trompas
- Vasectomia
- Método hormonal (pílula, DIU, anel vaginal, adesivos, etc.)
- Nenhum
- Outro

5. Tem conhecimento que se encontram atualmente em estudo medicamentos contraceptivos para homens? *

Marcar apenas uma oval.

- Sim
- Não

6. A eficácia de uma pílula masculina será igual ou superior à de outros métodos como o preservativo ou a pílula feminina. Se existisse uma pílula contraceptiva para homens, tomaria? *

Marcar apenas uma oval.

- Sim
- Não

7. Considera prático optar por este método contraceptivo? *

Marcar apenas uma oval.

- Sim
- Prefiro optar por outros métodos

8. Se tomasse a pílula, qual das seguintes formas farmacêuticas preferia utilizar: *

Marcar apenas uma oval.

- Gel tópico de aplicação diária
- Adesivo transdérmico semanal
- Comprimido ou outra forma oral de toma diária contínua
- Seringa de administração subcutânea semanal (administração autónoma)

9. Confiaria em si para evitar uma gravidez indesejada e aderiria à terapêutica e posologia prescritas? *

Marcar apenas uma oval.

- Sim
- Não
- Talvez

10. Das seguintes opções selecione a(s) vantagem(es) sobre o desenvolvimento da pílula masculina. *

Marcar tudo o que for aplicável.

- A mulher deixa de ter exclusivamente a responsabilidade da contraceção
- O homem ganha mais responsabilidade sobre o planeamento familiar
- O homem deixa de depender tanto da mulher para evitar uma gravidez indesejada
- Não existem vantagens relevantes

11. Como qualquer medicamento, as pílulas masculinas não serão isentas de efeitos adversos. Sabendo disso aderiria à terapêutica? *

Marcar apenas uma oval.

- Sim, tomaria sem objeção *Avançar para a pergunta 12*
- Não tomaria
- Sim, tomaria mas suspenderia se os efeitos fossem persistentes
Avançar para a pergunta 12

12. Imagine que se tomasse a pílula poderia sofrer ocasionalmente de: náuseas, vômitos, dores de cabeça, irritabilidade ou aumento de peso. Ainda assim continuaria a tomar a pílula? *

Marcar apenas uma oval.

- Sim tomaria
- Não tomaria

13. E se os efeitos adversos pudessem afetar o seu desempenho e/ou desejo sexual? *

Marcar apenas uma oval.

- Sim
 Não

Secção sem título

14. Das seguintes opções seleccione a(s) vantagem(s) sobre o desenvolvimento da pílula masculina. *

Marcar tudo o que for aplicável.

- A mulher deixa de ter exclusivamente a responsabilidade da contraceção
 O homem ganha mais responsabilidade sobre o planeamento familiar
 O homem deixa de depender tanto da mulher para evitar uma gravidez indesejada
 Não existem vantagens relevantes

15. Se existisse uma pílula contracetiva masculina, confiaria no seu parceiro para assumir a responsabilidade da contraceção? *

Marcar apenas uma oval.

- Sim
 Não

16. Como qualquer medicamento, as pílulas masculinas não serão isentas de efeitos adversos. Sabendo disso, pensa que o seu parceiro aderiria à terapêutica? *

Marcar apenas uma oval.

- Sim
 Não

17. Se a toma da pílula masculina pudesse afetar o desempenho e/ou desejo sexual do seu parceiro: *

Marcar apenas uma oval.

- Tomaria eu a pílula
 Não seria um problema
 Optava por outro método contracetivo

9. Anexo II – Resultados sumativos do questionário

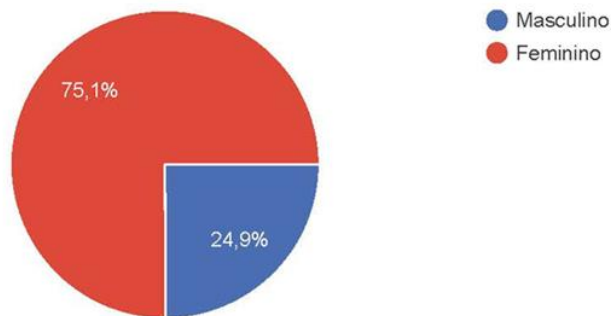
Contraceção Hormonal Masculina: uma nova classe de medicamentos em ascensão

369 respostas

[Publicar estatísticas](#)

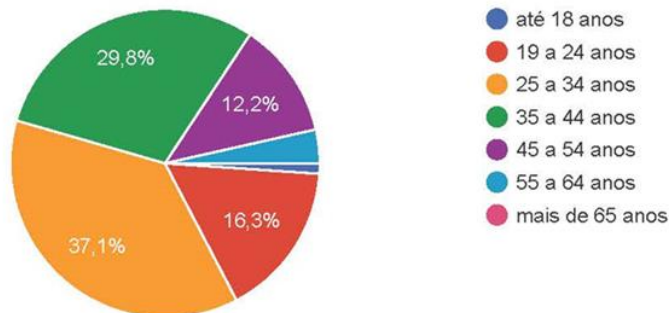
Sexo

369 respostas



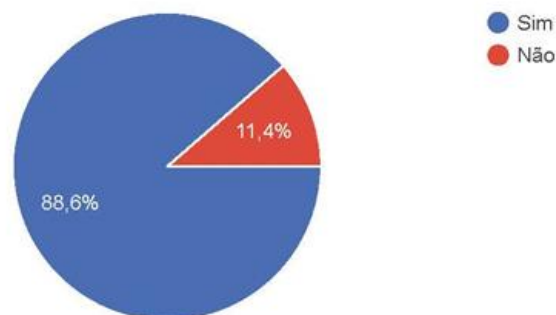
Idade

369 respostas



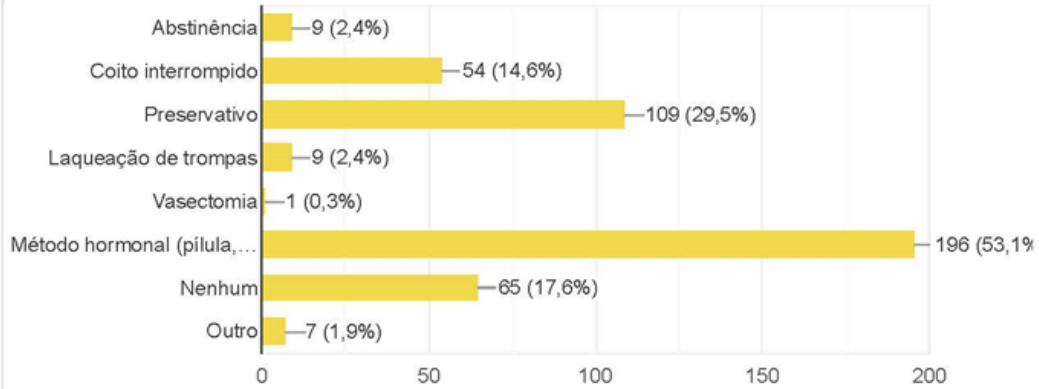
Tem uma vida sexual ativa?

369 respostas



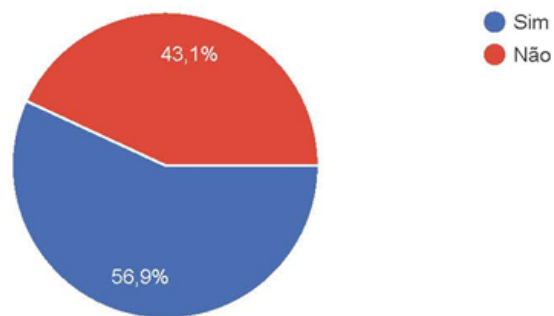
Quais os métodos contraceptivos que utiliza?

369 respostas



Tem conhecimento que se encontram atualmente em estudo medicamentos contraceptivos para homens?

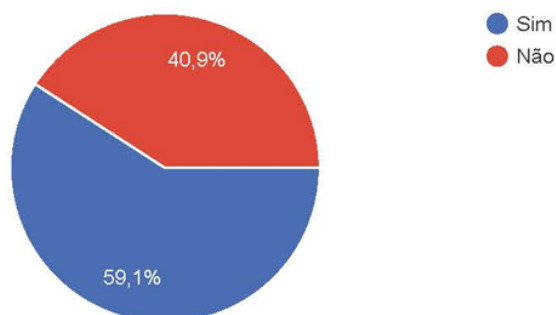
369 respostas



Respostas do sexo masculino

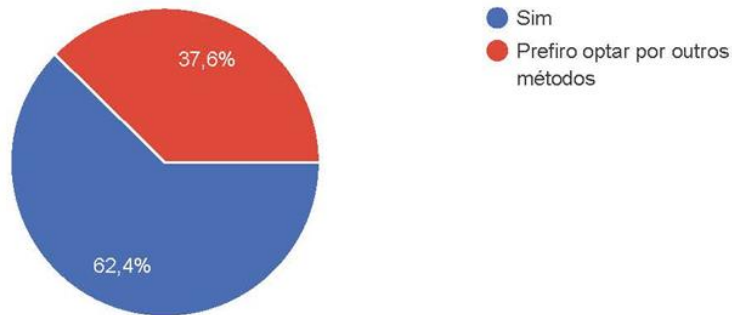
A eficácia de uma pílula masculina será igual ou superior à de outros métodos como o preservativo ou a pílula feminina. Se existisse uma pílula contraceptiva para homens, tomaria?

93 respostas



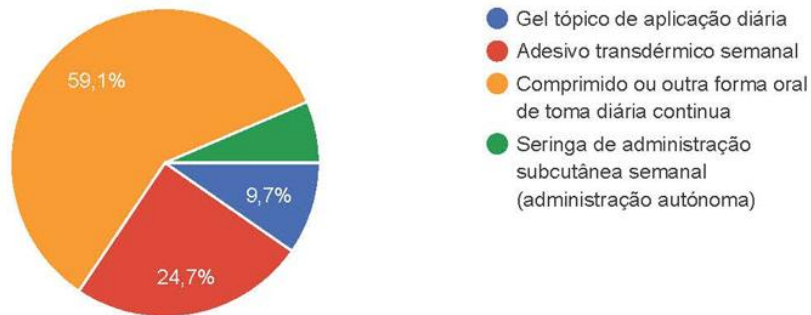
Considera prático optar por este método contraceutivo?

93 respostas



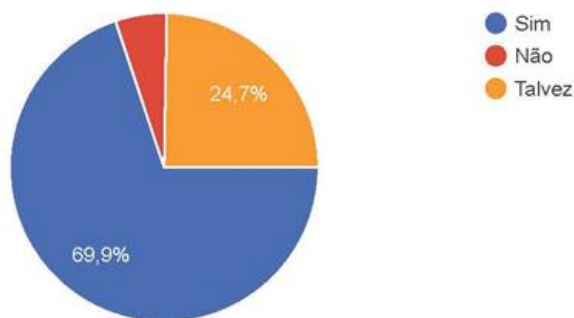
Se tomasse a pílula, qual das seguintes formas farmacêuticas preferia utilizar:

93 respostas



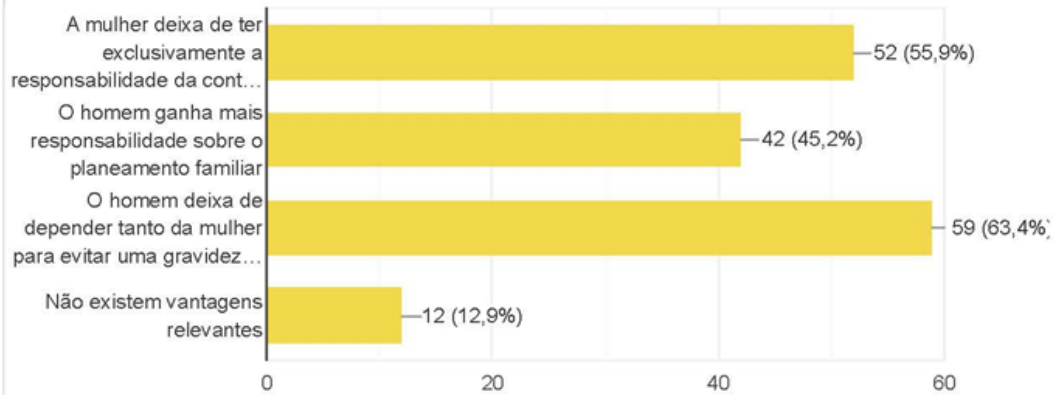
Confiaria em si para evitar uma gravidez indesejada e aderir à terapêutica e posologia prescritas?

93 respostas



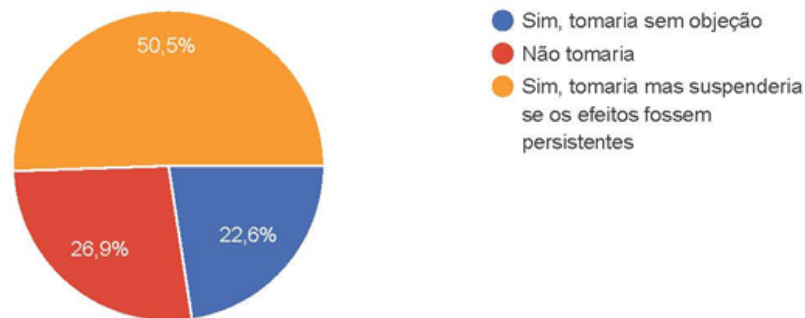
Das seguintes opções selecione a(s) vantagem(s) sobre o desenvolvimento da pílula masculina.

93 respostas



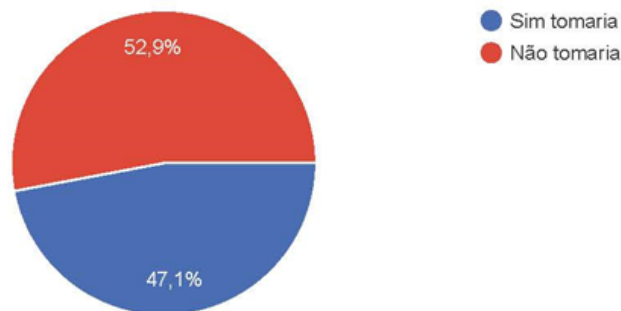
Como qualquer medicamento, as pílulas masculinas não serão isentas de efeitos adversos. Sabendo disso aderiria à terapêutica?

93 respostas



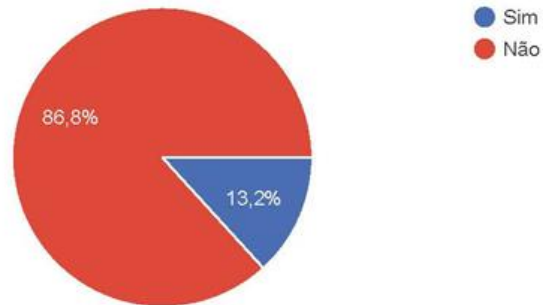
Imagine que se tomasse a pílula poderia sofrer ocasionalmente de: náuseas, vômitos, dores de cabeça, irritabilidade ou aumento de peso. Ainda assim continuaria a tomar a pílula?

68 respostas



E se os efeitos adversos pudessem afetar o seu desempenho e/ou desejo sexual?

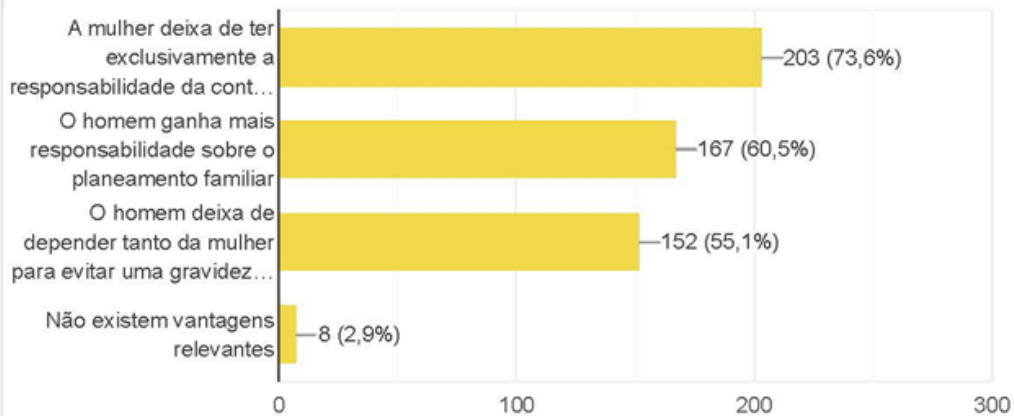
68 respostas



Respostas do sexo feminino

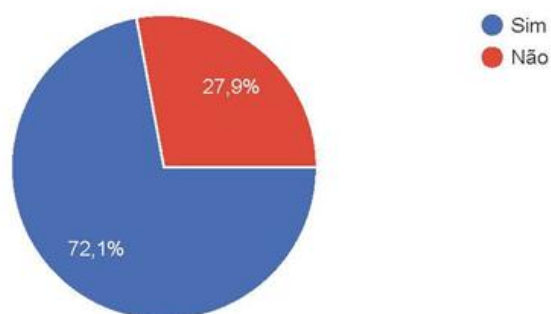
Das seguintes opções selecione a(s) vantagem(s) sobre o desenvolvimento da pílula masculina.

276 respostas



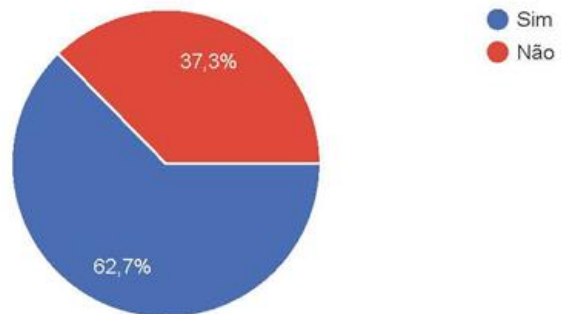
Se existisse uma pílula contraceptiva masculina, confiaria no seu parceiro para assumir a responsabilidade da contraceção?

276 respostas



Como qualquer medicamento, as pílulas masculinas não serão isentas de efeitos adversos. Sabendo disso, pensa que o seu parceiro aderiria à terapêutica?

276 respostas



Se a toma da pílula masculina pudesse afetar o desempenho e/ou desejo sexual do seu parceiro:

276 respostas

