

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO
Curso de Biomedicina

Anna Beatriz Tsuchiya Tomaz

**PAPEL DA TESTOSTERONA TRANSDERMAL NA
ESTIMULAÇÃO OVARIANA EM PACIENTES BAIXAS
RESPONDEDORAS AO TRATAMENTO DE
INFERTILIDADE**

São Paulo

2023

Anna Beatriz Tsuchiya Tomaz

**PAPEL DA TESTOSTERONA TRANSDERMAL NA
ESTIMULAÇÃO OVARIANA EM PACIENTES BAIXAS
RESPONDEDORAS AO TRATAMENTO DE
INFERTILIDADE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Graduação em Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pelo Prof. Dr. Renato Borges Tesser, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

São Paulo

2023

FICHA CATALOGRÁFICA

Ficha catalográfica elaborada pelas Bibliotecas São Camilo

Tomaz, Anna Beatriz Tsuchiya
Papel da testosterona transdermal na estimulação ovariana em
pacientes baixas espondedoras ao tratamento de infertilidade / Anna
Beatriz Tsuchiya Tomaz. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo,
2023.

33 p.

Orientação de Renato Borges Tesser.

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação), Centro
Universitário São Camilo, 2023.

1. Estimulação ovariana 2. Fertilização in vitro 3. Infertilidade 4.
Técnicas de reprodução assistida 5. Testosterona I. Tesser, Renato
Borges II. Centro Universitário São Camilo III. Título

CDD: 613.94

Anna Beatriz Tsuchiya Tomaz

**PAPEL DA TESTOSTERONA TRANSDERMAL NA
ESTIMULAÇÃO OVARIANA EM PACIENTES BAIXAS
RESPONDEDORAS AO TRATAMENTO DE
INFERTILIDADE**

Renato Borges Tesser

Beatriz Duarte Palmas Xylaras

AGRADECIMENTOS

Meus agradecimentos são primeiramente àqueles que estiveram ao meu lado desde o início, me acompanhando de perto desde os meus primeiros passos, primeiramente a minha irmã Caroline que sempre me incentivou a ser melhor, e que me inspirou todos os dias a acreditar em mim mesma e em meu potencial, ela foi àquela que acreditou em mim antes mesmo de eu acreditar. E aos meus pais Sergio e Ruth que sempre sonharam os meus sonhos comigo, que me motivaram e me deram todo o suporte para que eu pudesse alcançar cada um deles, muito obrigada amo muito vocês.

Este projeto representa o resultado do esforço, colaboração e apoio principalmente dos meus professores e coordenadores que me acompanharam durante o período de 8 semestres, acompanhando meu crescimento meu empenho e sempre trabalhando para que eu pudesse me tornar melhor, a pessoa que sou hoje após tanto esforço, estudo e aprendizado sendo sempre acompanhada por cada um deles.

Agradeço a todos os amigos que fiz ao longo de toda a minha vida acadêmica, principalmente a Nayani, Mariana e Karol, que viveram junto comigo os desafios, emoções e ao motivarmos umas as outras conseguimos chegar até o final da jornada juntas, com memórias que levarei para vida inteira. E, agradeço também aos meus amigos, Bheatryz, Valentina, Gustavo e Leticia que viram todo o meu percurso durante esses quatro anos e intercederam e caminharam ao meu lado, amigos esses que se tornaram mais chegados que um irmão.

E mais importante agradeço a Deus, que teve o papel de Pai e melhor amigo ao me apoiar com sua graça durante todos os anos da minha vida, e principalmente nesses tão importantes que me moldaram como a profissional que estou me tornando. Obrigada por me guiar desde o início me revelando quem o Senhor queria que eu me tornasse, me levando exatamente ao centro da sua vontade, e por, através do seu mover em minha vida, eu poder ter o privilégio de ter comprovado que a esperança realmente não nos decepciona.

O desenvolvimento deste projeto não teria sido concluído sem a contribuição de todas essas pessoas que me ajudaram a lidar com todos os desafios encontrados pelo caminho, me ajudando a superar todas as adversidades.

Por fim agradeço a toda a jornada da minha vida acadêmica e recebo de braços abertos a nova etapa que está por vir.

RESUMO

A má responsividade a estimulação ovariana controlada é um desafio na reprodução humana assistida. A presença de androgênios, produtos do metabolismo da progesterona, é importante, pois eles influenciam a produção de estrogênio e regulam a função folicular, diferentes protocolos de tratamento foram tentados, mas com sucesso limitado. A adição de testosterona como adjuvante na estimulação ovariana tem mostrado resultados promissores, especialmente em pacientes mais velhas. O objetivo deste trabalho foi descrever e relacionar os efeitos da testosterona transdermal na estimulação ovariana em pacientes baixas respondedoras ao tratamento de infertilidade com ênfase nas técnicas de reprodução humana assistida. Foi realizada uma revisão bibliográfica narrativa a partir de artigos publicados em português e em inglês, entre 2005 e 2022, encontrados na base de dados Pubmed, Google Acadêmico e na biblioteca virtual Scielo. Para melhorar a resposta ovariana em pacientes com baixa resposta, o pré-tratamento com testosterona transdermal, o uso oral de Deidroepiandrosterona (DHEA) e a administração oral de inibidores da aromatase têm sido utilizadas com o intuito de aumentar as concentrações intra ovarianas de andrógenos. Essas intervenções têm mostrado resultados promissores em estudos clínicos, principalmente o pré-tratamento com testosterona transdermal na RHA, que mostra ser uma estratégia eficiente para melhorar a resposta ovariana em pacientes com baixa resposta à FIV, resultando em taxas de gravidez clínica e nascidos vivos e tem sido associado a menor dose total de gonadotrofina requerida e menor duração da estimulação ovariana.

Palavras-chave: testosterona transdermal; estimulação ovariana; infertilidade; injeção intracitoplasmática de espermatozoide; fertilização in vitro; reprodução humana assistida

ABSTRACT

Poor responsiveness to controlled ovarian stimulation is a challenge in assisted human reproduction. The presence of androgens, products of progesterone metabolism, is important as they influence estrogen production and regulate follicular function. Different treatment protocols have been tried, but with limited success. The addition of testosterone as an adjuvant to ovarian stimulation has shown promising results, especially in older patients. The purpose of this work was to describe and relate the effects of transdermal testosterone on ovarian stimulation in poor responders to infertility treatment with an emphasis on assisted human reproduction techniques. A narrative bibliographic review was carried out based on articles published in Portuguese and English, between 2005 and 2022, found in the Pubmed database, Google Scholar and in the Scielo virtual library. To improve the ovarian response in patients with low response, pre-treatment with transdermal testosterone, the oral use of Dehydroepiandrosterone (DHEA) and the oral administration of aromatase inhibitors have been used with the aim of increasing intra-ovarian androgen concentrations. These interventions have shown promising results in clinical studies, especially pretreatment with transdermal testosterone in RHA, which shows to be an efficient strategy to improve ovarian response in patients with low response to IVF, resulting in clinical pregnancy and live birth rates and has been associated with a lower total dose of gonadotropin required and a shorter duration of ovarian stimulation.

Keywords: transdermal testosterone; ovarian stimulation; infertility; intracytoplasmic sperm injection; in vitro fertilisation; assisted human reproduction

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DHEA: Dehidroepiandrosterona

EOC: Estimulação Ovariana Controlada

FIV: Fertilização *In Vitro*

FSH: Hormônio Folículo Estimulante

FSHR: Receptor de FSH

GnRH: Hormônio Liberador de Gonadotrofinas

HCG: Gonadotrofina coriônica humana

ICSI: Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoide

LH: Hormônio Luteinizante

RHA: Reprodução Humana Assistida

ROP: Resposta Ovariana Pobre

LISTA DE ILUSTRAÇÕES (FIGURAS)

Figura 1- A ação dos andrógenos em folículos

Figura 2- A classificação dos tratamentos adjuvantes para resultados primários: taxa de gravidez clínica

Figura 3- Mecanismo de ação dos inibidores da aromatase

Figura 4- Probabilidade de gravidez em pacientes com baixa resposta tratadas com testosterona transdérmica

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS	14
2.1 OBJETIVO GERAL	14
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	14
3 METODOLOGIA.....	15
4 DESENVOLVIMENTO	16
4.1 ANDRÓGENOS NA ESTIMULAÇÃO OVARIANA	16
4.2 PRÉ TRATAMENTO COM ANDRÓGENOS	18
4.2.1 Testosterona transdermal.....	18
4.2.2 Dehidroepiandrosterona	18
4.2.3 Inibidores da aromatase	19
4.3 TESTOSTERONA TRANSDERMAL EM MÁIS RESPONDEDORAS	21
4.4 PRÉ TRATAMENTO COM TESTOSTERONA TRANSDERMAL NA RHA	24
5 CONCLUSÃO.....	27
6 REFERÊNCIAS.....	29

1 INTRODUÇÃO

A estimulação ovariana controlada com gonadotrofinas é uma parte essencial do tratamento de fertilização *in vitro*. O objetivo é produzir um número ideal de oócitos para maximizar o sucesso de gravidez em mulheres de maneira mais segura possível. Doses inadequadas de gonadotrofinas podem levar a uma resposta deficiente, resultando em falha no tratamento. No entanto, doses mais elevadas podem levar a uma hiper resposta, resultando na síndrome de hiperestimulação ovariana que é potencialmente fatal. Ambos resposta fraca e hiper resposta estão associadas a taxas de gravidez reduzidas (Howie, R.; Kay, V., 2018).

A má resposta ovariana é definida como um baixo número de oócitos mesmo com uma estimulação hormonal adequada. Cerca de 20% das mulheres apresentam resposta insuficiente às gonadotrofinas administradas durante a estimulação ovariana controlada (EOC) (Fuentes et al., 2019). Mesmo com os avanços na reprodução humana assistida (RHA) a baixa responsividade ainda é um dos maiores desafios encontrados durante o processo e na fertilização *in vitro* (FIV), as taxas de sucesso no tratamento são mais baixas em mulheres que não respondem adequadamente à EOC (Giannelou et al., 2020).

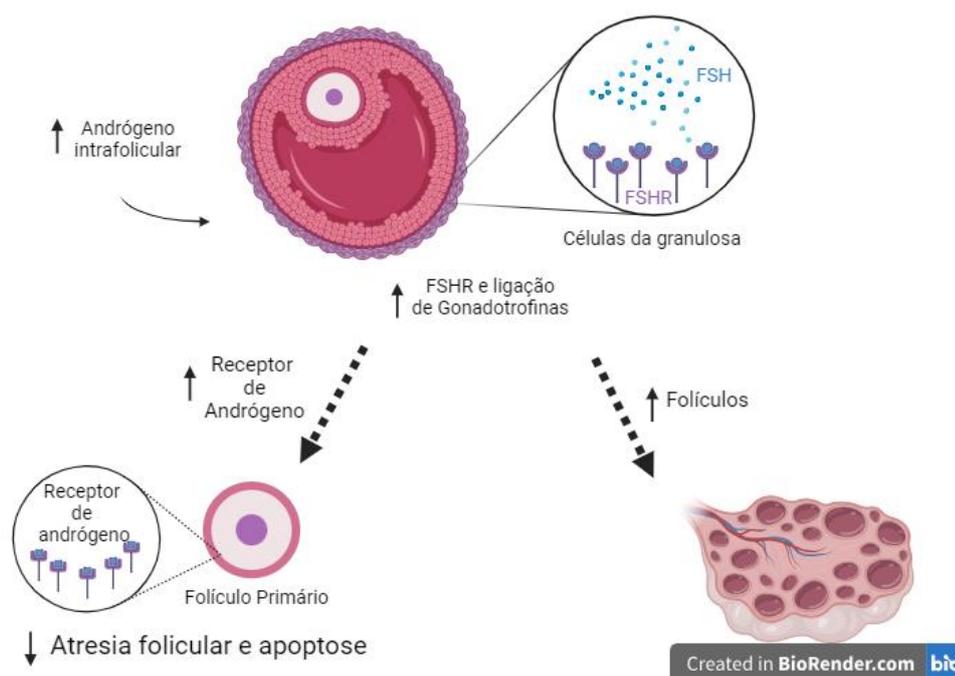
A primeira descrição de uma paciente má respondedora ocorreu há 28 anos, na qual a paciente apresentou uma baixa resposta folicular e baixos níveis de estradiol mesmo após a estimulação ovariana com o hormônio folículo estimulante (FSH), resultando em poucos oócitos recuperados e poucos embriões para serem transferidos (Ferraretti et al., 2011).

Nesse contexto, um dos agentes mais utilizados antes e após a estimulação ovariana é a testosterona transdermal, já que as baixas respostas à estimulação estão principalmente relacionadas à idade, em que se produzem menores quantidades de testosterona (Hoang et al., 2021). A base desta teoria na literatura é o fato de que um aumento no andrógeno intrafolicular aumenta o número de receptores do FSH (FSHR) nas células da granulosa. Consequentemente, há uma

melhora no crescimento dos folículos, o que leva a uma melhor resposta às gonadotrofinas (Saharkhiz et al., 2018).

De acordo com Katsika et al. (2023) o suporte androgênico é crucial para a sobrevivência do folículo, uma vez que leva a redução da atresia folicular e a apoptose, proliferação e diferenciação das células da granulosa, sendo o tratamento com testosterona um fator que aumenta a expressão do FSHR ao longo do desenvolvimento folicular, ao mesmo tempo em que o FSH aumenta a expressão do receptor androgênico nos folículos primários.

Figura 1: A ação dos andrógenos em folículos



Fonte: Saharkhiz et al. (2018); Katsika et al. (2023).

Diversas intervenções já foram propostas para melhorar os resultados positivos para gravidez nesse grupo de pacientes, e uma aplicação de terapia adjuvante durante a EOC seria ideal para melhorar os resultados da FIV. Muitas terapias adjuvantes que tem como objetivo melhorar os resultados da gravidez, se mostram eficazes em melhorar o desenvolvimento folicular, a maturação dos oócitos

e a qualidade do embrião, além de aumentar a receptividade endometrial, sendo as terapias androgênicas propostas com maior frequência (Zhang et al., 2020).

Hoang et al., (2021) sugerem que o uso da testosterona transdérmica como pré-tratamento aumenta a contagem de folículos antrais, levando a um aumento no número de oócitos maduros e a melhores resultados nas taxas de gravidez e de nascidos vivos.

Nesse cenário, o uso de testosterona transdérmica surge como um potencial adjuvante na estimulação ovariana, pois apresenta um efeito terapêutico em mulheres que são respondedoras pobres. Faz-se necessário pesquisas mais aprofundadas sobre a efetividade dessa terapia, uma vez que os conceitos de estimulação e gatilho tenham sido desenvolvidos com sucesso em pacientes normo e hiper respondedoras, enquanto em pacientes com uma resposta ruim os estudos ainda são muito heterogêneos.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Descrever e relacionar os efeitos da testosterona transdermal na estimulação ovariana em pacientes baixas respondedoras ao tratamento de infertilidade com ênfase nas técnicas de reprodução humana assistida (RHA).

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Descrever os efeitos e tipos de andrógenos na estimulação ovariana controlada
2. Relacionar efeitos associados da testosterona transdermal em baixas respondedoras a FIV
3. Analisar o papel da testosterona transdermal como pré-tratamento da reprodução humana assistida.

3 MÉTODOLOGIA

Foi realizada uma revisão bibliográfica narrativa a partir de artigos publicados em português e em inglês, entre 2005 e 2023, encontrados nas bases de dados Pubmed, Google Acadêmico e na biblioteca virtual Scielo, utilizando-se as seguintes palavras-chave: testosterona transdermal, estimulação ovariana, infertilidade, ICSI, FIV, RHA.

Foram utilizados como fatores de inclusão artigos que foram publicados entre 2005 e 2023, apenas em inglês e português que relacionavam as palavras chaves, e que o foco do estudo eram mulheres má respondedoras ao tratamento de infertilidade.

Os fatores de exclusão foram artigos que estavam fora dos anos de publicação, artigos em línguas estrangeiras que não fossem em inglês e que incluíam como grupo de estudo mulheres que não se encontravam em um quadro de má resposta ovariana à estimulação na RHA.

Foram utilizados 33 artigos no total nessa revisão bibliográfica que foram selecionados com base nos fatores de inclusão e exclusão utilizados no momento da pesquisa.

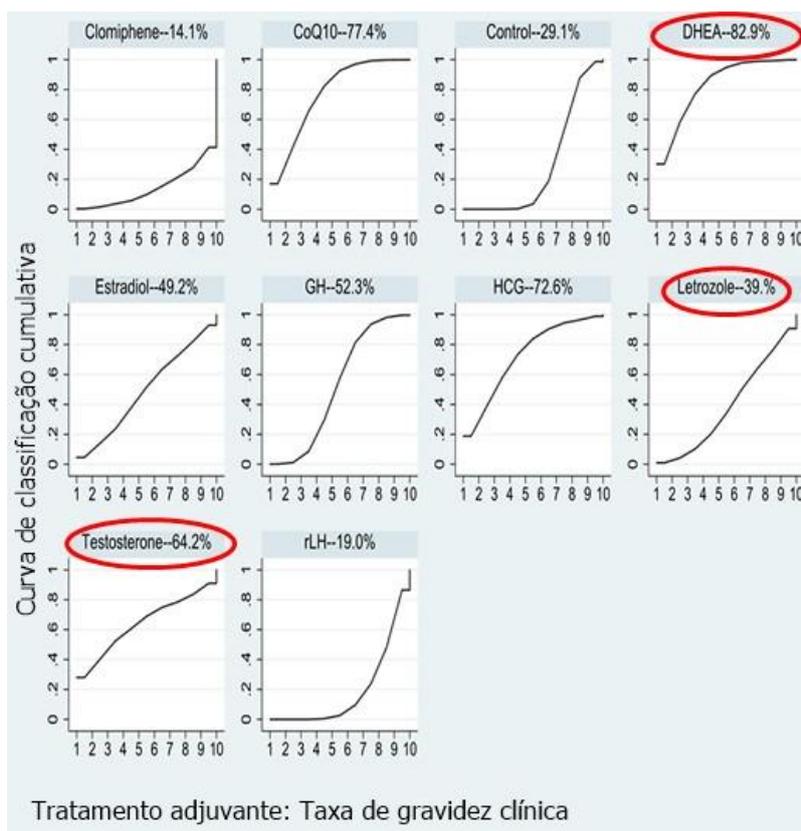
4 DESENVOLVIMENTO

4.1 ANDRÓGENOS NA ESTIMULAÇÃO OVARIANA

Os andrógenos são um substrato essencial para a produção de estradiol pelo ovário, mas também existe uma percepção de que esses podem levar a um efeito adverso no desenvolvimento folicular ovariano, principalmente em um ambiente com excesso de andrógenos. Sob a influência de níveis tônicos do hormônio luteinizante (LH), os andrógenos são produzidos pelas células da teca dos folículos antrais. Os andrógenos possuem um papel importante na morte dos folículos antrais que sofrem crescimento adicional em resposta ao aumento da fase folicular inicial do FSH, mas regridem na fase folicular tardia à medida que os níveis de FSH caem, garantindo que a oocitação mono folicular seja a regra (Franks S. et al., 2018).

Terapia adjuvante ou complementar é definida aqui como qualquer tratamento adicional usado além dos análogos do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) e gonadotrofinas durante o ciclo de FIV e da Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoides (ICSI) com o objetivo de aumentar o sucesso da gravidez, especialmente em mulheres baixas respondedoras. Atualmente, as terapias adjuvantes propostas com mais frequência incluem suplementos androgênicos (testosterona e DHEA) e moduladores de andrógenos (como o letrozol, um inibidor da aromatase) (Zhang et al., 2020).

Figura 2: A classificação dos tratamentos adjuvantes para resultados primários: taxa de gravidez clínica. A superfície sob os valores da curva de classificação cumulativa para DHEA, CoQ10, hCG, testosterona, GH, estradiol, letrozol, controle, rLH e clomifeno foi 82,9, 77,4, 72,6, 64,2, 52,3, 49,2, 39,0, 29,1, 19,0 e 14,1%, respectivamente.



Fonte: Zhang et al. (2020).

Como mencionado anteriormente, há uma relação entre os níveis foliculares de testosterona e a expressão dos FSHR nas células da granulosa de folículos antrais. E possivelmente, o declínio nos níveis de testosterona relacionados à idade avançada contribui para uma má resposta dos ovários na EOC (de Ziegler D et al., 2013).

4.2 PRÉ TRATAMENTO COM ANDRÓGENOS

4.2.1 Testosterona transdermal

Uma intervenção promissora é a administração adicional da testosterona antes ou durante a estimulação ovariana, uma vez que a baixa resposta na EOC se dá pelos baixos níveis de testosterona relacionados à idade avançada. Há uma relação positiva entre os níveis de testosterona e o número de oócitos, além de uma menor duração da estimulação ovariana, uma menor dose de FSH requerida e maior probabilidade de gravidez quando há maiores níveis de testosterona existentes (Hoang QH et al., 2021).

A suplementação com testosterona no tratamento de baixa resposta ovariana pode facilitar a transição de folículos em crescimento durante os estágios iniciais e intermediários de maturação folicular (Gervásio CG et al., 2014). Dados de Jeve e Bhandari (2016) mostraram que a testosterona pode aumentar a expressão de receptores de FSH nas células da granulosa, e como consequência, melhora a sensibilidade ao FSH, e também o número de folículos antrais e pré-antrais.

A metanálise de Bosdou JK et al. (2012) mostraram que a administração da testosterona transdermal diminuiu a dose total de gonadotrofina requerida e a duração da estimulação ovariana. Também, as taxas de gravidez clínicas foram aumentadas em 15% em pacientes tratadas com o andrógeno, se comparadas ao grupo controle, e similarmente, as taxas de nascidos vivos aumentaram 11%.

Katsika et al. (2023) mostraram que o pré-tratamento com testosterona transdérmica melhorou significativamente a probabilidade de nascimento vivo, bem como de gravidez clínica, acompanhado por um aumento significativo no número de oócitos recuperados e na espessura endometrial no dia do início da maturação final do oócito. Concomitantemente, o pré-tratamento com testosterona diminuiu significativamente a duração da estimulação ovariana, a dose total de gonadotrofinas necessária para a estimulação ovariana e a probabilidade de cancelamento do ciclo.

4.2.2 Dehidroepiandrosterona

O DHEA é um andrógeno adrenal, e de acordo com uma série de estudos a administração de DHEA oral previamente a EOC melhora a resposta ovariana em mulheres em idade avançada e com reserva ovariana diminuída. ATA, B et al. (2015) analisaram 3 estudos clínicos nos quais relataram que houve uma maior taxa de nascidos vivos no grupo em que foram administrados o DHEA, as taxas de gravidez clínicas e o número de oócitos coletados foram semelhantes tanto no grupo DHEA quanto no grupo controle.

Semelhantemente, Triantafyllidou et al. (2017) analisou dois casos, o primeiro no qual cinco pacientes inférteis e com baixa resposta a EOC utilizaram como pré tratamento o DHEA, assim concluindo que a administração oral de DHEA pode melhorar a resposta ovariana e diminuir o consumo de gonadotrofina.

Também, Elprince et al. em 2020 estudaram o efeito da suplementação de DHEA na melhoria da ovulação entre pessoas com resposta fraca e mostrou um efeito estatisticamente significativo no grupo de tratamento. Isto pode ser atribuído ao aumento da expressão do receptor de andrógeno e do receptor de FSH nas células da granulosa após a suplementação de DHEA.

Por outro lado, um ensaio clínico conduzido pelo Dr. Wang e colaboradores mostrou que a suplementação de DHEA antes dos ciclos de fertilização *in vitro* não teve efeito benéfico na taxa de nascidos vivos em relação ao controle em mulheres com ROP, concluindo que nenhum benefício foi encontrado em mulheres respondedoras pobres que receberam administração de DHEA antes da fertilização *in vitro* (Wang et al., 2022).

4.2.3 Inibidores da aromatase

No organismo normal, o estágio final da síntese do estrogênio é a conversão de androstenediona e testosterona em estrona e estradiol, ambos pela aromatase. O bloqueio da aromatização levará a um declínio no feedback negativo da produção de FSH endógeno e no aumento nas concentrações de andrógeno intraovariano, pelo

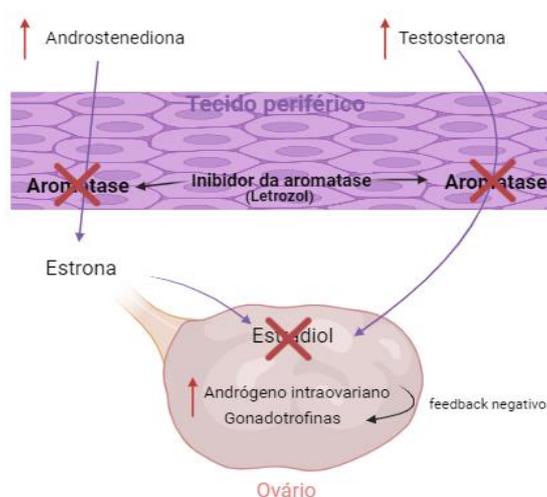
acúmulo dos precursores de estrogênio e na maior sensibilidade dos folículos ao FSH (ATA, B et al., 2015).

A aromatização da androstenediona, através da aromatase, ocorre por meio de três reações de oxidação consecutivas que resultam na formação da estrona contendo um anel aromático, sendo essencial para diversas manifestações de comportamento sexual e respostas neuroendócrinas (DIAS, 2009).

A regulação de sua expressão é feita pela presença de hormônios, como os andrógenos e, pela presença de fatores teciduais específicos, por exemplo, o fator estereoidogênico (CASTRO & ELIAS, 2005; MAROCCHIO, 2010).

O clomifeno (ou letrozol) vêm sendo implementado tanto para respondedoras normais como para mulheres com ROP. Como inibidor seletivo e potente da aromatase, o letrozol bloqueia a conversão de androgênio em estrogênio. A concentração do estradiol reduz devido a ação do letrozol e subsequentemente atenua o feedback negativo, resultando em aumento de gonadotrofinas (GnRH, FSH e LH) (Qyn et al., 2021).

Figura 3: Mecanismo de ação dos inibidores da aromatase



Created in BioRender.com 

Fonte: Qyn et al. (2021)

De acordo com os resultados da metanálise de Qyn et al. (2021) a taxa de gravidez clínica (por ciclo) com a administração de letrozol foi maior do que nos grupos de controle, não havendo nenhuma evidência de diferença na taxa de gravidez clínica por transferência de embriões. Contudo, a dose total de gonadotrofina foi significativamente diminuída com a administração de letrozol em comparação aos grupos controle.

No entanto, em uma atual meta-análise, embora não houvesse diferenças significativas em comparação com o grupo controle, o tratamento adjuvante do letrozol com gonodotrofinas, levou aos piores resultados clínicos, incluindo as menores taxas de gravidez, menores números de oócitos, menores números de embriões e as maiores taxas de cancelamento de ciclo, embora a dosagem total de gonadotrofinas tenha sido a mais econômica. (Zhang et al., 2020)

O protocolo de Bercair L et al. (2018) mostra que más respondedoras na EOC podem usar diferentes mecanismos para atingir a androgenização intraovariana, como o uso da testosterona em gel para aumentar níveis séricos de andrógenos, a administração de hCG para aumentar os níveis de andrógenos intrafoliculares, e por fim a prevenção da aromatização do estrógeno através do inibidor da aromatase, o letrozol, levando a um aumento na concentração intraovariana de andrógenos. O protocolo mostrou bons resultados clínicos em baixas respondedoras tanto em número de oócitos coletados como nas taxas de gravidez clínica, sendo uma alternativa válida para tratar pacientes com baixa resposta ovariana.

4.3 TESTOSTERONA TRANSDERMAL EM BAIXAS RESPONDEDORAS

Durante a vida reprodutiva de uma mulher, vários folículos primordiais adormecidos são ativados nos ciclos menstruais. Em cada onda folicular, um folículo será ovulado enquanto o restante sofre atresia. Em mulheres submetidas a tratamento de infertilidade com FIV, a resposta à EOC é considerada um importante determinante do resultado (Diaz-Garcia et al., 2022). A incidência de ROP pode ser

atribuída à idade materna avançada ou a razões iatrogênicas, como cirurgia ovariana, aderências pélvicas e obesidade (Zhang et al., 2020).

Diferentes estudos avaliaram o papel da suplementação de testosterona antes ou durante a EOC na ROP, mostrando diferentes resultados. No entanto, embora uma certa concentração de andrógenos seja necessária para a realização de uma foliculogênese adequada, seu excesso absoluto ou relativo pode ser até prejudicial no desenvolvimento folicular (Prizant H, 2016; Rodrigues JK, 2015).

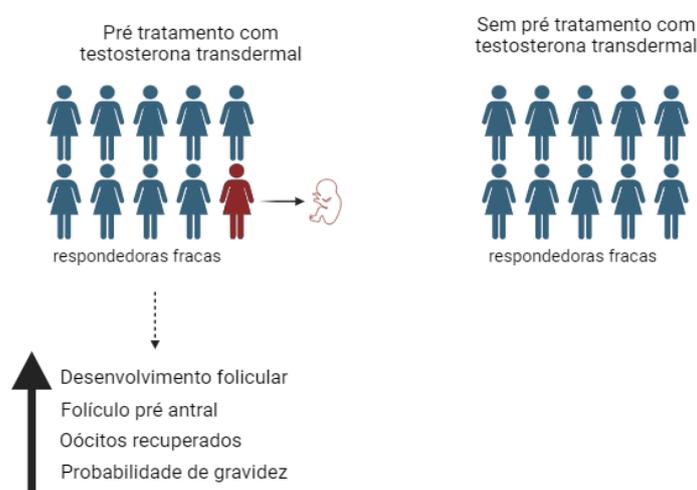
A testosterona transdérmica foi vista como estratégia promissora com uma boa justificativa biológica e uma eficácia demonstrada por sete estudos. Noventa et al. (2019) analisaram esses estudos e concluíram que a suplementação de testosterona antes da EOC pode aumentar significativamente as chances de gravidez em pacientes com ROP. A testosterona transdérmica representa a forma mais comum de administração e na prática diária, a via transdérmica é preferível devido a evidências que a apoiam. Com relação ao momento da administração (antes ou durante a EOC) apoia-se o uso de testosterona antes da EOC.

Kim et al. 2014 foram os primeiros que exploraram os efeitos do pré-tratamento com testosterona tanto na duração quanto aplicação, mostrando resultados significativamente melhores em termos de taxa de natalidade e de gravidez clínica apenas em pacientes tratados com testosterona transdérmica por mais tempo (quatro semanas), sugerindo um tempo-efetividade superior a uma relação dose-eficácia.

A suplementação de testosterona por 4 semanas foi mostrada como vantajosa nos resultados de Hoang et al. (2021) se comparada a administração por 6 semanas. O estudo mostrou que ao adotar exclusivamente a suplementação de 4 semanas ofereceu vantagens em relação a um menor custo e menor risco de interrupção da terapia, além melhorar os resultados da FIV em más respondedoras, garantindo um número homogêneo de oócitos maduros e melhores resultados de gravidez com menor tempo de aplicação e menor custo.

Katsika et al. (2023) sugerem que a probabilidade de gravidez aumenta em pacientes com baixa resposta pré-tratadas com testosterona transdérmica. Para cada 10 respondedores fracos pré-tratadas com testosterona transdérmica, um nascido vivo é esperado em comparação às do grupo controle. Isso se dá pelo aumento do número de oócitos recuperados e, portanto, a probabilidade de gravidez, além de um impacto positivo no desenvolvimento folicular.

Figura 4: Probabilidade de gravidez em pacientes com baixa resposta tratadas com testosterona transdérmica.



Created in BioRender.com 

Fonte: Katsika et al. (2023)

Foi demonstrado que apenas os folículos secundários com o maior número de receptores de FSH poderiam continuar a crescer em dominantes que ovulam, outros se degradam devido à falta de FSH. A suplementação de androgel antes da estimulação ovariana pode melhorar o impacto do FSH no ovário, que então aumenta o número de folículos, levando a um maior número de folículos dominantes para oocitar e melhorando a taxa de gravidez. Isso mostra, que o uso do androgel transdérmico antes da estimulação ovariana pode aumentar o número de oócitos e embriões, a taxa de gravidez e implantação de embriões entre pacientes de fertilização *in vitro* com baixa resposta ovariana (Doan et al.,2017).

4.4 PRÉ TRATAMENTO COM TESTOSTERONA TRANSDERMAL NA RHA

Os tratamentos de infertilidade mais usados são a indução da ovulação, que se faz o uso de tratamentos farmacológicos para tal objetivo, e a estimulação ovariana, que é realizada com o objetivo de induzir múltiplos folículos ovarianos maduros. Os oócitos maduros podem ser recuperados diretamente do ovário para fertilização usando uma agulha guiada por ultrassom (FIV) (Carson et al., 2021).

O manejo de respondedoras baixas com ROP ainda é um desafio, embora muitos estudos tenham sido realizados para buscar métodos mais eficientes na EOC. Embora a doação de oócitos seja um tratamento alternativo muito bem-sucedido para mulheres inférteis com ROP, o ideal seria maximizar o potencial de cada paciente para usar seus próprios. O pré-tratamento androgênico com testosterona transdermal melhora a resposta ovariana à EOC, levando a taxa de gravidez clínica com menos doses e dias de FSH usados e, portanto, pode ser uma opção de tratamento econômica e amigável para maximizar a resposta ovariana dessas más respondedoras submetidas a FIV e a ICSI (Nagels et al., 2015).

A testosterona é um andrógeno que pode ser usado como um potencial modificador da foliculogênese. Em estudos humanos, os níveis basais de testosterona foram positivamente correlacionados com o número de oócitos obtidos após a estimulação ovariana, embora nenhuma correlação direta tenha sido observada com as taxas de resultado da gravidez (Qin et al., 2011).

Estudos indicam que os suplementos androgênicos, como a testosterona e o DHEA, podem melhorar o desempenho dos pacientes com ROP (Saharkhiz et al., 2018), e podem desempenhar um papel fundamental na foliculogênese, aumentando a capacidade de resposta ovariana às gonadotrofinas, sugerindo que talvez haja um impacto positivo dos andrógenos no processo de foliculogênese, embora a via molecular exata ainda não esteja clara (Giannelou et al., 2020).

A questão da duração do tratamento tem sido um ponto de conflito na literatura, variando de 5 dias a 21-28 dias, e foi visto que os efeitos da testosterona em nível folicular ocorreram após pelo menos três semanas de pré-tratamento com

testosterona, o que está de acordo se considerado que a progressão de um folículo primordial para um folículo pré-ovulatório leva aproximadamente 3 meses (Neves et al., 2022).

Outro estudo também descreveu as vantagens de administrar testosterona transdérmica 12,5 mg por 21 dias antes da fertilização *in vitro*. O pré-tratamento com testosterona foi associado a doses totais mais baixas de FSH e menor comprimento da EOC. O número de oócitos maduros e fertilizados, embriões de boa qualidade recuperados e taxas de gravidez clínica também foram significativamente maiores no grupo de pré-tratamento (Kim et al., 2011).

Em contraste, um estudo clínico não encontrou efeitos benéficos associados à administração de 10 mg de testosterona de 15-20 dias diariamente de antes da FIV (Massin et al., 2006). A divergência entre os estudos pode ter sido causada pelas diferenças nas doses de testosterona, regimes de administração ou devido a diferentes critérios de inclusão, e pelo fato de que este último incluiu também pacientes do sexo feminino com resposta possivelmente sub ótima ao EOC.

O protocolo de Bercaire et al. (2018) que teve como objetivo avaliar uma melhora na resposta ovariana deficiente por meio da androgenização intra-ovariana, tiveram as taxas de gravidez alcançadas (a taxa cumulativa de gravidez foi de 16,66%, com duas gestações em 12 transferências de embriões) semelhantes às taxas publicadas em estudos anteriores. Considerando que as taxas de gravidez entre respondedores insatisfatórios são próximas ou abaixo de 10%, esses resultados sugerem que este protocolo de androgenização, que incluiu o pré-tratamento com androgel transdérmico, pode ser uma alternativa válida para tratar respondedores insatisfatórios na EOC para a FIV.

Existem diversas vias na qual a testosterona pode ser administrada. A via injetável é a mais comum, no entanto ela não mimetiza o ritmo fisiológico de secreção da testosterona adequadamente, levando a um maior risco de picos séricos elevados nos dias seguintes à aplicação. Semelhantemente a testosterona oral também é uma possibilidade, mas devido sua passagem hepática, há o risco de

hepatotoxicidade além de uma pequena meia-vida, precisando ser ingerida várias vezes ao dia para manter o nível sérico (UpToDate, 2022).

Quanto ao uso de testosterona em gel ou dá adesiva as concentrações séricas de testosterona foram mensuradas após a administração transdérmica da testosterona, um estudo demonstrou que o uso em um grupo que utilizou o androgel após 90 dias foi 1,9 vezes superior ao grupo que fez o uso do adesivo de testosterona, sendo o gel superior em níveis séricos nos dias 30, 90 e 180. Além disso, quase não foram observados efeitos colaterais ao gel, no entanto 67 por cento dos pacientes do estudo relataram irritação da pele, o que levou a um número considerável a interromper do uso do adesivo no estudo (Besins Healthcare Brasil, 2018).

5 CONCLUSÃO

Em conclusão, os andrógenos desempenham um papel essencial na foliculogênese ovariana, sendo responsáveis pela produção de estradiol e pelo desenvolvimento dos folículos antrais. A baixa resposta ovariana na EOC é um desafio enfrentado por muitas pacientes em tratamentos de FIV e está frequentemente associada a baixos níveis de andrógenos, especialmente em mulheres de idade avançada.

O pré-tratamento com DHEA e o uso de inibidores da aromatase têm sido investigados como abordagens para aumentar as concentrações intra ovarianas de andrógenos e melhorar a resposta ovariana em pacientes com baixa reserva. Ambas as intervenções têm mostrado resultados promissores em estudos clínicos, com taxas aumentadas de gravidez clínica.

Principalmente, a testosterona transdermal tem se mostrado promissora como uma estratégia eficiente para melhorar a resposta ovariana em pacientes más respondedoras. Estudos demonstraram que a suplementação de testosterona antes da EOC pode aumentar significativamente as chances de gravidez em pacientes com uma resposta pobre, além de ter sido associado a menor dose total de gonadotrofina requerida e menor duração da estimulação ovariana, resultando em melhores taxas de gravidez clínica e nascidos vivos.

Em suma, a suplementação de andrógenos, especialmente a testosterona transdermal como pré-tratamento, representa uma estratégia promissora para melhorar a resposta ovariana em pacientes com baixa resposta na EOC da RHA. Por mais que existam estudos que contrariam esses resultados, deve se ter cautela ao modo de interpretá-los já que cada um analisa um tipo de resultado quando se trata do uso da testosterona em baixas respondedoras e existem diferentes limitações em cada estudo.

A individualização do tratamento e uma avaliação cuidadosa das necessidades de cada paciente são essenciais para maximizar os benefícios dessas

intervenções e melhorar os resultados na FIV para pacientes com baixa reserva ovariana.

Com a evolução contínua da pesquisa nessa área, é possível que novas abordagens terapêuticas sejam desenvolvidas, oferecendo ainda mais opções para pacientes que enfrentam desafios na busca pela gravidez através da reprodução assistida.

6 REFERÊNCIAS

1. Androgel (testosterona). Besins Healthcare Brasil. Disponível em: <https://www.farmaciaipam.com.br/_uploads/ProdutoDownload/produto_331.pdf>. Acesso em: 06 nov. 2023.
2. ATA, B.; SELI, E. Strategies for controlled ovarian stimulation in the setting of ovarian aging. *Seminars in Reproductive Medicine*, v. 33, n. 6, p. 436-448, Nov. 2015.
3. BERCAIRE, L.; NOGUEIRA, S.M.; LIMA, P.C.; ALVES, V.R.; DONADIO, N.; DZIK, A.; CAVAGNA, M. ANDRO-IVF: a novel protocol for poor responders to IVF controlled ovarian stimulation. *JBRA Assist Reprod*, v. 22, n. 1, p. 52-55, Mar. 2018.
4. Bosdou J.K., C.A. Venetis, E.M. Kolibianakis, K.A. Toulis, D.G. Goulis, L. Zepiridis, B.C. Tarlatzis, The use of androgens or androgen-modulating agents in poor responders undergoing *in vitro* fertilization: a systematic review and meta-analysis, *Human Reproduction Update*, Volume 18, Issue 2, March/April 2012, Pages 127
5. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *JAMA*. 2021 Jul 6;326(1):65-76. doi: 10.1001/jama.2021.4788. PMID: 34228062; PMCID: PMC9302705.
6. Castro Md, Elias LL. Causas raras de pseudo-hermafroditismo feminino: quando suspeitar? [Rare forms of female pseudohermaphroditism: when to investigate?]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2005;49(1):126-137. doi:10.1590/s0004-27302005000100017
7. de Ziegler D, Gambone JC, Meldrum DR, Chapron C. Risk and safety et almanagement in infertility and assisted reproductive technology (ART): from the doctor's office to the ART procedure. *Fertil Steril*. 2013;100(6):1509-1517. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.10.020
8. DIAS, A. M. A. Inibidores da Aromatase e Cancro da Mama: Avaliação biológica de novas moléculas esteroides. 2009. 72f. Dissertação (Mestrado em Toxicologia Analítica Clínica e Forense) – Universidade do Porto.
9. Díaz-García C, Herraiz S, Pamplona L, Subirá J, Soriano MJ, Simon C, Seli E, Pellicer A. Follicular activation in women previously diagnosed with poor

- ovarian response: a randomized, controlled trial. *Fertil Steril*. 2022 Apr;117(4):747-755. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.12.034. PMID: 35367015.
10. DOAN, H.T.; QUAN, L.H.; NGUYEN, T.T. The effectiveness of transdermal testosterone gel 1% (Androgel) for poor responders undergoing in vitro fertilization. *Gynecol Endocrinol*, v. 33, n. 12, p. 977-979, 2017.
 11. Elprince M, Kishk EA, Metawie OM, Albiely MM. Ovarian stimulation after dehydroepiandrosterone supplementation in poor ovarian reserve: a randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2020 Aug;302(2):529-534. doi: 10.1007/s00404-020-05603-5. Epub 2020 May 25. PMID: 32451660.
 12. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, et al. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for *in vitro* fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod*. 2011;26(7):1616-1624. doi:10.1093/humrep/der092
 13. Fuentes N, Silveyra P. Estrogen receptor signaling mechanisms. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2019;116:135-170. doi:10.1016/bs.apcsb.2019.01.001
 14. FRANKS, S.; HARDY, K. Androgen Action in the Ovary. *Front Endocrinol (Lausanne)*, v. 9, p. 452, Aug. 2018. DOI: [10.3389/fendo.2018.00452](https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00452). PMID: 30147675; PMCID: PMC6097027.
 15. Giannelou P, Simopoulou M, Grigoriadis S, et al. The Conundrum of Poor Ovarian Response: From Diagnosis to Treatment. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(9):687. Published 2020 Sep 11. doi:10.3390/diagnostics10090687
 16. HOANG, Q.H. et al. Therapeutic effect of prolonged testosterone pretreatment in women with poor ovarian response: a randomized control trial. *Reprod Med Biol*, v. 20, n. 3, p. 305-312, Mar. 2021. DOI: [10.1002/rmb2.12383](https://doi.org/10.1002/rmb2.12383). PMID: 34262398; PMCID: PMC8254170.
 17. Howie, R., & Kay, V. (2018). Controlled ovarian stimulation for in-vitro fertilization. *British Journal of Hospital Medicine*, 79(4), 194–199. doi:10.12968/hmed.2018.79.4.194
 18. Jevé YB, Bhandari HM. Effective treatment protocol for poor ovarian response: A systematic review and meta-analysis. *J Hum Reprod Sci*. 2016;9(2):70-81. doi:10.4103/0974-1208.183515
 19. J.K. Rodrigues, P.A. Navarro, M.B. Zelinski, R.L. Stouffer, J. Xu, Direct actions of androgens on the survival, growth and secretion of steroids and anti-Müllerian hormone by individual macaque follicles during three-dimensional

- culture, *Human Reproduction*, Volume 30, Issue 3, March 2015, Pages 664–674, <https://doi.org/10.1093/humrep/deu335>
20. Katsika ET, Bosdou JK, Goulis DG, Grimbizis GF, Kolibianakis EM. Higher live birth rate following transdermal testosterone pretreatment in poor responders: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2023;46(1):81-91. doi:10.1016/j.rbmo.2022.09.022
21. KIM, C.-H. et al. Ovarian Features after 2 Weeks, 3 Weeks and 4 Weeks Transdermal Testosterone Gel Treatment and Their Associated Effect on IVF Outcomes in Poor Responders. *Dev. Reprod.*, v. 18, n. 3, p. 145-152, 2014.
22. MAROCCHIO, Luciana Sassa. Análise da expressão de receptores hormonais (androgênio, estrogênio alfa e beta) e da aromatase em carcinomas epidermóides de boca (CE). 2010. Tese (Doutorado) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/23/23141/tde-01042011-130338/>. Acesso em: 06 nov. 2023.
23. Massin N, Cedrin-Durnerin I, Coussieu C, Galey-Fontaine J, Wolf JP, Hugues JN. Effects of transdermal testosterone application on the ovarian response to FSH in poor responders undergoing assisted reproduction technique--a prospective, randomized, double-blind study. *Hum Reprod*. 2006 May;21(5):1204-11. doi: 10.1093/humrep/dei481. Epub 2006 Feb 13. PMID: 16476678.
24. NAGELS, H.E. et al. Androgens (dehydroepiandrosterone or testosterone) for women undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
25. Neves AR, Montoya-Botero P, Polyzos NP. Androgens and diminished ovarian reserve: the long road from basic science to clinical implementation. A comprehensive and systematic review with meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Sep;227(3):401-413.e18. doi: 10.1016/j.ajog.2022.03.051. Epub 2022 Mar 29. PMID: 35364061.
26. Noventa M, Vitagliano A, Andrisani A, Blaganje M, Viganò P, Papaelo E, Scioscia M, Cavallin F, Ambrosini G, Cozzolino M. Testosterone therapy for women with poor ovarian response undergoing IVF: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Assist Reprod Genet*. 2019 Apr;36(4):673-683.

- doi: 10.1007/s10815-018-1383-2. Epub 2019 Jan 5. PMID: 30610664; PMCID: PMC6505000.
27. Prizant H., Gleicher N. & Sen A. 2014. Androgen actions in the ovary: balance is key. *Journal of Endocrinology*. 222(3): 141-151.
 28. Qin Y. Effects of using letrozole in combination with the GnRH antagonist protocol for patients with poor ovarian response: A meta-analysis. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021 Oct;50(8):102139. doi: 10.1016/j.jogoh.2021.102139. Epub 2021 Apr 8. PMID: 33838300.
 29. SAHARKHIZ, N. et al. The effect of testosterone gel on fertility outcomes in women with a poor response in *in vitro* fertilization cycles: a pilot randomized clinical trial. *J Res Med Sci*, v. 23, n. 1, p. 3, 2018.
 30. Testosterona treatment of male hypogonadism: UpToDate. Peter J Snyder, MD. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/testosterone-treatment-of-male-hypogonadism>>. Acesso em: 06 nov. 2023.
 31. Triantafyllidou O, Sigalos G, Vlahos N. Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation and IVF outcome in poor responders. *Hum Fertil (Camb)*. 2017 Jun;20(2):80-87. doi: 10.1080/14647273.2016.1262065. Epub 2016 Dec 7. PMID: 27927044.
 32. Wang Z, Yang A, Bao H, Wang A, Deng X, Xue D, Tan H, Zhou Y, Wu C, Chen ZJ, Shi Y. Effect of dehydroepiandrosterone administration before *in vitro* fertilization on the live birth rate in poor ovarian responders according to the Bologna criteria: A randomised controlled trial. *BJOG*. 2022 Jun;129(7):1030-1038. doi: 10.1111/1471-0528.17045. Epub 2021 Dec 29. PMID: 34882964.
 33. ZHANG, Y. et al. Adjuvant treatment strategies in ovarian stimulation for poor responders undergoing IVF: a systematic review and network meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 2020. DOI: [10.1093/humupd/dmz046](https://doi.org/10.1093/humupd/dmz046).