



REF - ISSN 1808-0804 Vol. X (2), 58 - 77, 2013.

TÓPICOS RELEVANTES SOBRE CONTRACEPTIVOS HORMONAIS MASCULINOS

RELEVANT TOPICS ON MALE HORMONAL CONTRACEPTIVES

TÓPICOS RELEVANTES ACERCA DE ANTICONCEPTIVOS HORMONALES MASCULINOS

¹Nicole Denise Spaniol, ²Magda Susana Perassolo, ^{2*}Edna Sayuri Suyenaga

¹Universidade Feevale. Novo Hamburgo (RS). Instituto de Ciências da Saúde.

²Universidade Feevale. Novo Hamburgo (RS). Instituto de Ciências da Saúde.
Professora Titular do curso de Farmácia.

*autor para correspondência: suyenaga@feevale.br

Recebido em 09/07/2012, Aceito em 10/06/2013

RESUMO

A pesquisa em contraceptivos hormonais masculinos (CHM) vem crescendo com o passar dos anos. Esse método baseia-se na supressão de gonadotropinas e assim, leva à inibição da espermatogênese. Os primeiros estudos com andrógenos foram realizados com testosterona na forma isolada ou associada a ésteres, sendo estes últimos aplicados por via intramuscular. Os progestágenos combinados aos andrógenos são uma alternativa promissora, pois permite a administração por via oral ou implantes de *pellets* combinado com injeções intramusculares. Também existe o desenvolvimento de análogos do hormônio liberador de gonadotropinas (GnRH) para contracepção masculina.

Embora sejam relevantes os estudos para descoberta de análogos mais baratos, seguros, de fácil aplicação e com tempo de meia vida mais prolongado, algumas outras características devem ser consideradas para um CHM ideal, como a possível reversibilidade da espermatogênese com a suspensão do uso do medicamento e sua aceitabilidade pelos homens. Até o presente momento, os dados das pesquisas realizadas têm sido promissores, porém são necessários mais informações sobre estudos clínicos.

Palavras chaves: contraceptivo hormonal masculino, testosterona, análogos de GnRH e andrógenos combinados com progestogênios.

ABSTRACT

Research in male hormonal contraceptives (MHC) has been developed along the years. This method suppresses gonadotropins and thus, spermatogenesis. First studies with androgens were carried out with testosterone isolated form or associated to esters, and administered intramuscularly. Progestogens combined with androgens consist of a promising alternative because they can be administered orally or by pellet implants combined with intramuscular injections. There is also the analogous development of the Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) for male contraception. Although further studies are needed to find out analogues which are low cost, easy administration, safe and with a longer half-life, features of an ideal MHC are need considerable, such as must be reversible, and acceptable by users. Until the present moment, researches are suggesting its practicability, despite the need of further clinical trials informations.

Keywords: male hormonal contraceptive, testosterone, GnRH analogues, androgenscombined with progestogenes

RESUMEN

La pesquisa en anticonceptivos hormonales masculinos (AHM) viene creciendo con el transcurrir de los años. Ese método suprime las gonadotropinas y, así, la espermatogénesis. Los primeros estudios con andrógenos fueron realizados con testosterona solitaria o asociada a ésteres, siendo aplicados por vía intramuscular. Los progestágenos combinados a los andrógenos son una alternativa prometedora, pues permite el consumo por vía oral o implantes de *pellets* combinado con inyecciones intramusculares. También existe el desarrollo de análogo del hormono liberador de gonadotropinas (GnRH) para anticoncepción masculina, aunque necesiten de estudios para descubierta de análogos más baratos, seguros, de fácil aplicación y con tiempo de media vida más extendido. Las características de un ideal AHM deben ser reversibles y aceptables pelos hombres. De esa manera, los estudios están comprobando la viabilidad, aunque sean necesarios más ensayos clínicos.

Palabras-claves: anticonceptivo hormonal masculino, testosterona, análogos de GnRH y andrógenos combinados con progestágenos.

INTRODUÇÃO

A invenção da "pílula anticoncepcional", pelo médico americano John Rock, foi sem dúvida um dos marcos mais significativos da área médica para a sociedade, tanto em nível social quanto cultural no século XX⁽¹⁾. Pois, em face desta descoberta, as mulheres passaram a assumir a responsabilidade pela contracepção e assim, o planejamento familiar ⁽²⁾.

Os primeiros medicamentos contraceptivos para mulheres eram constituídos por progesterona apenas e, devido à sua baixa biodisponibilidade por via oral, as doses administradas inicialmente eram altas. Em função disso, foram relatados muitos efeitos adversos, principalmente as complicações cardiovasculares. Dessa forma, a dose foi reduzida e, em alguns casos, combinado com estrogênio, sendo disponibilizados como pílulas, adesivos transdérmicos, injetáveis e implantes^(3,4,5).

Por causa da alta demanda comercial, os hormônios femininos são obtidos sinteticamente e estes ainda são providos de alta carga de efeitos indesejáveis, como: aumento do risco de enfarte do miocárdio, tromboembolismo venoso e acidente vascular cerebral isquêmico⁽⁵⁻⁴⁾.

Atualmente verifica-se uma necessidade de uma maior variedade de métodos contraceptivos para atender às necessidades de indivíduos com diferentes valores culturais, bem como um reconhecimento de que as necessidades das pessoas mudam com o tempo⁽²⁾. Pesquisas têm relatado que a maioria das mulheres consideram o contraceptivo hormonal masculino uma excelente alternativa⁽⁶⁾.

Sendo assim, o presente trabalho tem como objetivo realizar levantamento bibliográfico sobre os contraceptivos hormonais masculinos.

1. MÉTODOS DE CONTRACEPÇÃO MASCULINA

Nas mais antigas civilizações, o controle de fertilidade já podia ser controlado. No século XVI, o papiro egípcio de Ebers descreveu que era utilizada uma espécie de tampão vaginal contendo goma arábica, a qual, através da fermentação, produzia uma substância com poder espermicida, sendo ele o ácido láctico utilizado até hoje. Na Roma antiga eram utilizadas bexigas de animais como preservativo na proteção contra doenças sexualmente transmissíveis⁽⁷⁾.

Dentre os principais métodos para contracepção masculina destacam-se a utilização de preservativos e a realização

de vasectomia⁽²⁾. Os preservativos além de protegerem contra a gravidez indesejada, impedem a contaminação por doenças sexualmente transmissíveis. Porém, não é o método preferido para a maioria dos casais em relações estáveis⁽⁵⁾. Quanto à vasectomia é um método cirúrgico relativamente simples e seguro, mas este procedimento algumas vezes não é facilmente reversível. Para alcançar a paternidade após a vasectomia há necessidade de inversão cirúrgica ou a extração de espermatozoides a partir de uma biópsia testicular⁽¹⁾.

2. CONTRACEPTIVO HORMONAL MASCULINO (CHM)

A busca de novas alternativas farmacológicas coloca o CHM como uma das potenciais alternativas de escolha⁽¹⁾.

O objetivo do CHM é suprimir a espermatogênese diminuindo a concentração de espermatozoides, se possível, à azoospermia ou oligozoospermia⁽¹⁾. A azoospermia é caracterizada pela ausência de espermatozoides no ejaculado, tornando impossível a fertilização. Quanto a oligozoospermia severa, a contagem de espermatozoides é inferior a um milhão por mL, diminuindo as chances de concepção⁽⁸⁾.

Atualmente, o CHM depende da administração exógena de testosterona (T) sozinha ou em combinação com um análogo do hormônio liberador de

gonadotropinas (GnRH) ou progestina para suprimir gonadotropinas, que são o hormônio luteinizante (LH) e o hormônio folículo estimulante (FSH), os quais devem estar abaixo dos níveis necessários para manter a espermatogênese⁽⁹⁾.

A espermatogênese dependente da alta concentração de T intratesticular e da ação do FSH nas células de Sertoli. A diminuição do LH leva à supressão da produção de T intratesticular pelas células de Leydig. Esta diminuição da T intratesticular, junto com supressão do FSH, conduz a uma diminuição na função da célula de Sertoli, necessário para a maturação de células germinativas. Assim, baixos níveis de T intratesticular resultam na diminuição das espermatogônias, aceleração da apoptose, provocam defeitos em espermiacção e sequestro de espermatozoides maduros das células de Sertoli, diminuindo desta forma o seu número no ejaculado^(9,10,11).

Assim, dentre as propostas farmacológicas está o emprego de andrógenos, andrógenos combinados com progestágenos e andrógenos combinados com análogos do GnRH⁽¹⁾.

2.1 Andrógenos

Qualquer método contraceptivo hormonal deve incluir T para manter o andrógeno dependente nas funções fisiológicas. O desenvolvimento de um CHM adequado tem suas limitações

devido ao número limitado de T disponível, a maioria apresentando um perfil farmacocinético desfavorável, resultando em níveis séricos variáveis, que requerem administrações frequentes⁽¹²⁾.

Os primeiros testes que examinaram a eficácia contraceptiva hormonal foram conduzidos pela OMS, administradas injeções intramusculares (IM) de T semanalmente. Esses estudos demonstraram que a T isolada pode funcionar como um eficaz agente de contracepção, na maioria dos homens. Mas em alguns a administração de T sozinha não consegue suprimir a espermatogênese a um grau suficiente

para o efeito contraceptivo⁽¹¹⁾. A T sozinha não está disponível em forma de dosagem oral, devido à sua alta metabolização hepática. Medicamentos injetáveis apresentando formulações com a T esterificada tem sido desenvolvidas permitindo desta forma, o aumento do tempo de meia vida do fármaco⁽²⁾. As preparações mais comuns são: enantato de testosterona (ET), undecanoato de testosterona (UT) e buciclato de testosterona (BT) (Quadro 1). Estão em estudos o CHM para uso clínico na forma oral, injetável, preparações de T transdérmico e implantes, cada qual com o seu perfil farmacocinético⁽¹³⁾.

Quadro 1. Principais informações sobre os andrógenos

Fármaco	Posologia	Limitações
Testosterona (T)	IM ⁽⁸⁾	Aplicações semanais. Não suprime a espermatogênese em todos os homens ⁽¹¹⁾ . Na forma oral e injetável é degradada pelo fígado, causando dano hepático ⁽⁸⁾ .
Enantato de testosterona (ET)	200-250 mg IM. Intervalo da aplicação de 2-3 semanas. Tempo de meia vida de 4,5 dias ⁽¹³⁾ .	Aplicações frequentes. Efeitos colaterais: acne, ganho de peso, mudanças comportamentais, diminuição do HDL-C contribuindo para a aterosclerose ⁽¹⁰⁻⁸⁾ .
Undecanoato de testosterona (UT)	500-1000 mg IM. Intervalo de 8 semanas. Tempo de meia vida em torno de 34 dias ⁽¹²⁾ .	Aplicações IM ⁽¹⁾ .
Buciclato de testosterona (BT)	1200 mg IM. Tempo de meia vida de 29,5 dias ⁽¹³⁾ .	Aplicações frequentes ⁽¹⁾ .

7α-metil-19-nortestosterona (MENT)	<i>Pellets</i> com liberação de 300 μ g/dia ⁽¹⁴⁾ .	Uma pequena cirurgia para a inserção dos <i>pellets</i> ⁽¹⁰⁾ .
<i>Pellets</i> constituídos de testosterona	Implantes com 200 mg em cada <i>pellets</i> ⁽¹⁰⁾ .	Uma pequena cirurgia para a inserção dos <i>pellets</i> e pode ocorrer a extrusão espontânea dos <i>pellets</i> ⁽¹⁾ .
Testosterona transdérmica e em gel	Adesivos transdérmicos e em gel com 100 mg/dia ^(10,1) .	O adesivo transdérmico apresenta variáveis na absorção pela pele e pode causar irritações no local da aplicação. Já os géis apresentam menores irritações cutâneas ⁽¹¹⁾ .

IM= intramuscular

2.1.a Enantato de testosterona (ET)

ET é um anabolizante esteróide. Possui tempo de meia vida de 4,5 dias, sendo que as concentrações plasmáticas máximas ($C_{m\acute{a}x}$) são alcançadas após dez horas com uma única aplicação IM de 250 mg. O seu perfil farmacocinético possibilita um intervalo de administrações entre doses, no período de duas a três semanas, em dose de 200-250 mg. Porém, os valores observados para $C_{m\acute{a}x}$ podem variar durante o intervalo normal⁽¹³⁾.

A OMS realizou dois estudos multicêntricos com injeções IM de ET para contracepção masculina. No primeiro estudo dos 271 indivíduos, 22% dos indivíduos alcançaram azoospermia em um regime de 200 mg de ET semanal e 30% se tornaram severamente oligozoospermicos⁽¹⁵⁾.

O segundo estudo da OMS envolvendo 399 homens, 98% se tornaram severamente oligozoospermicos ou azoospermicos. Em termos de eficácia contraceptiva, não houve gravidez provocada pelos homens que se tornaram azoospermicos e, naqueles que se tornaram severamente oligozoospermicos, a fertilidade também foi reduzida para 8,1 de gravidez por 100 pessoas por ano. Isto equivale a uma taxa de falha comparável a dos preservativos, que é de 10-15%. Os efeitos colaterais foram menores em relação aos estudos feitos com a T isolada, no entanto, a necessidade de injeções IM semanais levou a muitas desistências dos voluntários. Foi observado neste estudo que homens asiáticos obtiveram azoospermia mais facilitada do que os não asiáticos. A contagem de espermatozoides após o

término das injeções voltou ao normal⁽¹⁵⁻¹⁶⁾.

O protótipo do regime semanal de injeções IM do ET demonstraram desvantagens com relação à abordagem farmacocinética, revelando-se insatisfatória devido às variações dos picos supra-fisiológicos. As aplicações tornaram-se mais frequentes pela necessidade de evitar que estes caíssem para níveis que permitissem a interrupção da supressão da espermatogênese. Assim, houve necessidade de doses elevadas de T para induzir e manter esta supressão de forma satisfatória. Como consequência disto, verificou-se o aparecimento de efeitos colaterais como: acne, ganho de peso, mudanças comportamentais, diminuição do colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C), que pode contribuir para a aterosclerose e aumento da hematopoiese. Por estas razões, alternativas usando combinações com outros agentes anti-gonadotróficos foram desenvolvidos^(8,10).

2.1.b Undecanoato de testosterona (UT)

UT trata-se de um éster de cadeia longa que sofre metabolismo de primeira passagem no fígado quando administrado por via oral. Esta preparação já é empregada no tratamento do hipogonadismo⁽⁸⁾.

Pode ser administrado por via oral de duas a quatro vezes por dia, ou por

IM, onde mantém os níveis séricos de T durante pelo menos seis semanas em homens com hipogonadismo. Em um estudo com sete indivíduos que receberam uma dose diária de 240 mg durante um período de doze semanas, mas apenas um voluntário reduziu a espermatogênese suficientemente para contracepção. Esta baixa eficácia foi provavelmente devido ao curto tempo de meia-vida de UT, quando administrado por via oral⁽¹⁾.

A concentração do andrógeno e do tipo de veículo oleoso pode ser importante na maximização do efeito de UT injetado⁽⁸⁾. Um estudo recente de UT em uma preparação concentrada de óleo de rícino mostrou uma maior duração de efeito, quando comparado com UT em óleo de sementes de *Camellia sp*⁽¹³⁾. O UT foi dissolvido em óleo de sementes *Camellia sp* para obter uma formulação de T com uma meia-vida de $20,9 \pm 6$ dias. Já a meia-vida de UT em óleo de rícino é de $33,9 \pm 6$ dias⁽¹²⁾.

Um estudo contraceptivo com UT e utilizando como veículo óleo de rícino em injeções de 1000 mg de UT em quatorze voluntários caucasianos com seis semanas de intervalo, sendo que oito dos quatorze homens mostrou que estes atingiram azoospermia. Mais tarde, foi realizado um estudo farmacocinético, onde concluiu-se que em oito semanas de intervalo de injeções com 1000 mg seria o suficiente para fins contraceptivos. Considerando que dez a

quatorze semanas de intervalo de 1000 mg de UT são necessários para homens com hipogonadismo e cerca de um terço mais de T é necessária para a contracepção em voluntários saudáveis⁽¹⁾.

2.1.c Buciclato de testosterona (BT)

BT é um éster sintético com administração IM com efeitos de longa duração, mantendo os níveis fisiológicos de andrógenos por até três meses em homens com hipogonadismo⁽⁸⁾.

Os primeiros estudos do perfil farmacocinético de BT foram bastante favoráveis. O BT parece ser promissor pela possível ação prolongada, pela praticidade e aceitabilidade. A OMS e o Instituto Nacional de Saúde (NIH) iniciaram um programa de síntese através do qual o BT foi identificado. Apresentando uma meia-vida de 29,5 dias quando testado em homens com hipogonadismo, muito mais do que os 4,5 dias de ET. A supressão da espermatogênese foi comparável às injeções semanais de ET, atingindo azoospermia em três dos oito voluntários após uma única injeção de 1200 mg de BT^(1,13).

2.1.d Outros

Outro éster de longo tempo de meia-vida é a 19-nortestosterona (19-NT), o qual foi avaliado para substituir o ET. Os efeitos androgênicos da 19-NT têm dez vezes a atividade progestacional da T, inibindo a produção do FSH e do LH em um grau maior do que ET. Em ensaios contraceptivos têm sido utilizado a 19-NT em conjunto com a progestina, mostrando ser eficaz na supressão da espermatogênese⁽⁸⁾.

Um derivado de 19-NT é o 7 α -metil-19-nortestosterona (MENT), com um considerável interesse médico. MENT é um andrógeno sintético superior a T, porque não é metabolizado periféricamente, sendo resistente a 5 α -redutase, mas sensível a aromatase⁽⁸⁻¹⁰⁾. A 7-metilação deste composto observada na Figura 1 impede a 5 α -redução, sendo assim impedindo os efeitos da 5 α -di-hidrotestosterona (DHT). Em particular MENT evita efeitos estimuladores de DHT na próstata, diminuindo a probabilidade de hiperplasia prostática sendo assim conferindo um perfil poupador da próstata⁽⁸⁾.

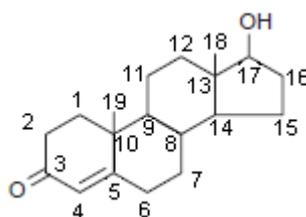


Figura 1. Estrutura química da testosterona

NIESCHLAG⁽¹⁾ (adaptação)

MENT oferece uma potência aproximadamente dez vezes maior que a T na supressão das gonadotropinas hipofisárias. Em contraste com a T impede a 5 α -redutase para que os efeitos sobre a próstata sejam minimizados. As propriedades metabólicas de MENT parecem ser favoráveis podendo torná-lo mais seguro do que a T em administrações a longo prazo, devido a seletividade do tecido. Estudos feitos com animais mostraram que MENT tem uma potência relativamente baixa em tecidos que contêm a enzima 5 α -redutase, reduzindo a probabilidade de estimular a próstata, quando administrado em doses que mantêm a função sexual normal e características sexuais secundárias. Em implantes subcutâneos com liberação contínua, observou-se que as doses foram tão eficazes como a T administrada isoladamente. O potencial desses implantes sozinho ou em combinação com implantes de progestina estão sendo investigados^(1,2,14). Devido a estas características e sua potência na inibição de gonadotropinas, parece ser muito promissora a sua utilização para contracepção masculina⁽¹⁵⁾.

Outra forma de administração são os *pellets* constituídos de T, que são inseridos cirurgicamente no tecido subcutâneo da parede abdominal inferior. Este procedimento é feito sob anestesia local e têm sido utilizados para

reposição androgênica desde 1950. A maioria dos *pellets* são de T cristalina com 200 mg liberando 1,3 mg/dia, mantendo os níveis de T estáveis por muitas semanas sem picos suprafisiológicos. Pode ser explorado para conferir economia de dose na obtenção da supressão hormonal da espermatogênese. Sendo assim, um único implante de 1200 mg que confere seis *pellets*, foi utilizado para induzir e manter azoospermia e oligozoospermia durante dezesseis semanas com eficácia semelhante ao ET isolado com 200 mg de T por semana, demonstrando a importância fundamental das propriedades farmacocinéticas das formulações de andrógenos no desenvolvimento do CHM⁽¹⁰⁾. Mas, a desvantagem é uma pequena cirurgia que é necessária para a inserção dos *pellets* sob a pele abdominal, a qual é compensada pelo seu baixo custo. E a extrusão espontânea também pode ser uma desvantagem⁽¹⁾.

Novos sistemas de administração transdérmica na forma de adesivo e em gel de T recentemente tornaram-se disponíveis. Atualmente é uma abordagem bem sucedida para o tratamento de hipogonadismo masculino. Dentre as vantagens estão a possibilidade de autoadministração e manutenção dos níveis plasmáticos de T. Mas não parece ser um método eficaz para a contracepção masculina,

provavelmente pelos níveis variáveis na absorção pela pele. Também apresenta uma alta incidência de irritação cutânea com o adesivo transdérmico. A T transdérmica por si só não tem sido investigada como uma formulação potencial contraceptiva. Recentemente os géis de T foram comercializados para o tratamento do hipogonadismo. Já os géis de T atingem concentrações mais elevadas de T no soro e são menos irritantes para a pele do que os transdérmicos. Foi utilizado recentemente o gel de T em um ensaio contraceptivo em combinação com depósito de acetato de medroxiprogesterona injetável, resultando na supressão da espermatogênese. Neste estudo notou-se que o gel pareceu ser aceitável pela maioria dos homens, afirmando que eles estariam interessados em usar esta forma de contracepção, caso fosse disponível^(10,11).

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) o UT pertence à categoria de andrógenos simples utilizada no tratamento de hipogonadismo⁽¹⁷⁾. Já a T sozinha ou combinada com sais, éteres, ésteres e isômeros são consideradas anabolizantes, sujeito a receita de controle especial em duas vias⁽¹⁸⁾.

2.2 Andrógenos mais progestogênios

Estudos combinando andrógenos, principalmente a T, com progestogênios têm sido realizados nas últimas quatro décadas, para identificar um regime adequado para a contracepção masculina. Uma comparação sistemática com progestogênios com relação à potência de anticoncepcionais masculinos nunca foi testada⁽¹⁻²⁾. Os progestogênios têm a potência para suprimir gonadotropinas bem conhecidas no uso de anticoncepcionais femininos⁽¹⁾. Há uma percepção de que combinações de progestogênios e andrógenos são mais eficazes do que T sozinha podendo aumentar a supressão da espermatogênese, assim permitindo a redução da dose de andrógeno⁽⁵⁾. Esta eficácia está relacionada a uma ação adicional do progestogênio no testículo, sendo mais adequada aos caucasianos que são menos sensíveis aos esteróides supressores⁽¹⁰⁾.

A utilização de um progestogênio sinergicamente com T para bloquear a produção de esperma foi investigada e os testes demonstraram que os progestogênios inibiram o LH e o FSH, sugerindo que progestogênios tiveram efeito direto na supressão da espermatogênese⁽⁸⁾.

As associações mais comuns são com desogestrel (DSG), etonogestrel (ENG), noretisterona (NET), levonorgestrel (LNG), acetato de ciproterona (ACP), depósito de acetato

de medroxiprogesterona (DAMP) e dienogest (Quadro 2).

Quadro 2. Principais informações sobre os progestogênios

Fármaco	Posologia	Limitações
Desogestrel (DSG)	150 ou 300 µg via oral por dia combinada com ET ou <i>pellets</i> de T ⁽¹⁰⁾ .	Diminuição dos níveis de HDL-C principalmente nos homens caucasianos ⁽¹⁰⁾ .
Etonogestrel (ENG)	68 mg por implante combinados com ET, UT e implantes T ⁽¹⁰⁻¹⁾ .	Implante com injeções pode parecer um método inviável para uso prático ⁽¹¹⁾ .
Noretisterona (NET)	200-400 mg injetável combinado com UT por 6 semanas. Via oral 5-10 mg/dia ⁽¹⁾ .	Faltam mais estudos.
Levonorgestrel (LNG)	4 cápsulas com 160 µg via oral por dia combinada com ET ⁽¹⁹⁾ .	Injeções semanais de ET ⁽¹⁹⁾ .
Acetato de ciproterona (ACP)	2-20 mg via oral por dia combinada com ET ou UT ^(10,1) .	Diminuição na hemoglobina e hematócrito ⁽¹⁰⁾ .
Depósito de acetato de medroxiprogesterona (DAMP)	150-300 mg de 4-12 semanas IM. Combinada com ET, 19-NT ou <i>pellets</i> de T ⁽⁵⁾ .	Precisa mais de 6 meses para restabelecer a espermatogênese após o tratamento ⁽¹⁰⁾ .
Dienogest	10 mg via oral ⁽¹⁹⁾ .	Faltam mais estudos.

2.2.a Desogestrel (DSG)

DSG é considerado uma progestina via oral sintética com potente atividade progestacional, mas inferior androgenicidade. DSG torna-se ativo quando convertido para etonogestrel (ENG) pelo fígado, podendo ser administrado diretamente, como em implante⁽¹⁶⁾. Estas propriedades favoráveis levaram ao estudo de DSG em combinações com ET. O DSG 300 µg

via oral em combinação com doses diferentes de injeções de ET produziu uma alta taxa de azoospermia, sendo observado a redução do HDL-C de 20-25%⁽¹⁰⁾.

Um estudo confirmou que DSG 150 ou 300 µg por dia em combinação com 400 mg de implantes de T a cada doze semanas pode induzir azoospermia em praticamente todos os homens. Também sendo observado no grupo com 300 µg

de DSG, o declínio significativo nos níveis de HDL-C apenas nos homens caucasianos⁽¹⁰⁾.

O ENG foi originalmente um contraceptivo de longa duração para mulheres⁽¹¹⁾. Pode ser administrado diretamente como um implante, em combinação com injeções de ET, *pellets* de T entre outros⁽¹⁾. A combinação de ENG com implantes de T é de três implantes de 68 mg cada e 400 mg de T, a cada 12 semanas⁽¹⁰⁾. Um estudo multicêntrico internacional que avaliou duas doses de implantes de ENG combinados com injeções de UT. Participaram 354 homens, sendo divididos em sete grupos de tratamento, onde uns estavam recebendo placebo ou 750-1000 mg de UT, a cada dez a doze semanas com duas doses de ENG. O tratamento total foi durante 42 ou 44 semanas, dependendo do regime de dosagem. No grupo de alta dose de ENG, 94% dos homens obtiverem a supressão da espermatogênese, e estes níveis voltaram aos valores de linha de base em todos os homens após cessar a terapia. O método foi bem tolerado, seguro e eficaz, embora a combinação de um implante com injeções pode parecer um método inviável para uso prático, o estudo teve uma alta taxa de sucesso⁽¹¹⁾.

Um estudo mais aprofundado de implante de progestina em combinação com injeções de UT está em andamento. Este esforço não representa apenas o

início de colaboração público/privado, mas representa também a disposição da indústria no investimento em produtos para o CHM⁽¹⁰⁾.

2.2.b Noretisterona (NET)

O enantato de noretisterona injetável (NETI) e o acetato de noretisterona via oral (NETO) são hidrolisados para liberar a NET que é o composto ativo. Reduzindo-a em 5 α -noretisterona e aromatizados para etinilestradiol⁽¹⁾. A NET é uma progestina de longa ação com androgenicidade forte e com atividade estrogênica, mostra ser uma grande promessa como adjuvante em combinações com UT para o CHM⁽¹¹⁾.

Em um estudo onde quatorze homens que receberam 200 mg de NETI combinado com 1000 mg de UT a cada seis semanas, treze indivíduos alcançaram azoospermia. Investigações posteriores mostraram intervalos de injeções aumentados para oito semanas ou que UT poderia ser combinado com NETO sem perda da eficácia. Está sendo planejado um estudo com 400 casais em oito centros em todo o mundo com a NET⁽¹⁾.

2.2.c Levonorgestrel (LNG)

O LNG é utilizado para contracepção feminina, por via oral ou como um implante e demonstrou ser seguro e eficaz. Foram realizados testes com LNG oral, combinado com o adesivo de T transdérmica aplicado sobre a pele

não genital. Infelizmente, os resultados foram decepcionantes, pois a supressão da espermatogênese foi insuficiente. Essa baixa taxa de supressão provavelmente é devido à baixa dose de T absorvida a partir do sistema transdérmico⁽¹⁹⁾.

Em um teste combinando UT em óleo de rícino e LNG oral, com intervalo de seis semanas a progestina não aumentou o efeito do UT. Em outro estudo, a administração de quatro cápsulas de LNG de 160 µg por dia, juntamente com injeções semanais de 100 mg de ET, 93% dos indivíduos alcançaram azoospermia e todos suprimiram para oligozoospermia. Esta combinação é eficaz, mas nos traz de volta as injeções de T semanais, tornando a abordagem impraticável para uso. A combinação de implantes de LNG com preparações de longa ação de T também em implantes pode ser uma solução e requer investigações^(1,19).

2.2.d Acetato de ciproterona (ACP)

O ACP é um derivado de 17-hidroxiprogesterona com atividade anti-androgênica. Em ensaios contraceptivos com ACP isolado evidenciaram o impedimento seletivo da maturação do esperma no epidídimo. No entanto, a supressão da espermatogênese usando 5 e 20 mg de ACP obtiveram sintomas de deficiência androgênica, ou seja, diminuição da libido e fadiga sendo

assim o ACP é pouco atraente isoladamente⁽¹⁹⁾.

Quando combinado com ET, o ACP oral em doses de 25-100 mg foi eficaz e rápida a supressão da espermatogênese, sendo significativamente mais rápida para atingir azoospermia em comparação com ET sozinho (49 dias *versus* 98 dias). Mas esta tentativa teve que ser interrompida devido a diminuição na hemoglobina e hematócrito relacionado à atividade anti-androgênica⁽¹⁰⁾. No entanto, quando combinado 1000 mg de UT a cada seis semanais com 20 mg diárias de ACP inicialmente, seguido de apenas 2 mg de ACP por dia, a supressão da espermatogênese inicial poderia ser mantida e os efeitos anti-androgênicos impedidos⁽¹⁾.

2.2.e Depósito de acetato de medroxiprogesterona (DAMP)

Na década de 70, foram iniciados estudos pela OMS e pelo Conselho da População, sobre a progestina de DAMP com um grande potencial na contracepção masculina⁽¹⁾. A combinação de DAMP com 19-NT testado com indoneses obteve taxa de azoospermia em 98% dos homens. Outro estudo com australianos, mostrou que 53 dos 55 indivíduos alcançaram azoospermia, mas a recuperação da azoospermia levou vários meses⁽¹⁰⁾.

A principal limitação do DAMP é a necessidade de um período prolongado,

acima de seis meses, para restabelecer a espermatogênese após o tratamento⁽¹⁰⁾.

Quando combinado o DAMP com ET ou 19-NT ou *pellets* de T em voluntários saudáveis, azoopermia foi alcançada em 96% a 98% de asiáticos enquanto que os caucasianos obtiveram 60% a 67% de azoopermia. Não foi elucidada a razão pelo qual os homens asiáticos respondem de forma diferente aos esteróides sexuais exógenos. Os homens da Ásia quando a T exógena é administrada têm a redução do pulso do LH com uma dose inferior de T do que em homens caucasianos. Este resultado sugere que o eixo hipotálamo sob ação do LH possa ser mais sensível a T exógena em homens asiáticos⁽⁵⁾.

2.2.f Dienogest

Uma nova progestina a ser testada para fins contraceptivos masculinos é o dienogest via oral, é um derivado da 19-norprogesterona em que a posição dezessete não é substituída pelo grupo etinil, mas por um grupo cianometilo e uma ligação dupla é adicionada no anel B. Quando administrado em doses de 10 mg por 21 dias, mostrou uma supressão de gonadotropinas comparáveis com ACP. Dienogest tem fraca atividade anti-androgênica tornando-se esta substância uma possível candidata para estudos futuros em contracepção masculina⁽¹⁹⁾.

É provável que contraceptivos injetáveis da combinação de andrógenos e progestogênios podem estar

disponíveis aos consumidores na próxima década⁽⁵⁾.

2.2.g Nestorona

Géis transdérmicos podem ser combinados com progestinas transdémicas para criar um contraceptivo não injetável. Nestorona é um candidato para este sistema transdérmico, é derivado da 19-norprogesterona. Inicialmente foi desenvolvido como um contraceptivo masculino oral, porém apresentou baixa biodisponibilidade. Mas, em forma de gel transdérmico é bem absorvido. Um estudo foi realizado para investigar o efeito de nestorona isoladamente e em combinação com T na forma de gel. O estudo demonstrou que nestorona isolada pode suprimir as gonadotropinas e a combinação com T resultou em reduções drásticas nos níveis do LH e do FSH, sugerindo um bom efeito contraceptivo⁽¹¹⁾.

O DSG, ENG e LNG combinados com etinilestradiol são anticoncepcionais, assim como a combinação de NETI com estradiol. A forma oral de NET o NETO é um estrógeno associado a outros fármacos, exclusive andrógeno. O ACP combinado com etinilestradiol é um hormônio sexual exclusive ocitocicos. Já o ACP, DAMP e Dienosget são da categoria de progestágenos simples, segundo avaliação da ANVISA⁽¹⁷⁾.

2.3 Andrógenos combinado com análogos do GnRH

Foram necessários estudos combinando T a outros agentes para obter uma azoospermia uniforme. A T foi combinada com análogos do GnRH ou progestina, para melhorar a eficácia contraceptiva. Já a combinação de T com agonistas do GnRH tem sido frustrante, mas o uso de antagonistas do GnRH permanece promissor⁽⁸⁾.

Os agonistas do GnRH são conhecidos pelo seu uso em mulheres e na terapia do câncer de próstata. Vários estudos demonstraram que os agonistas do GnRH em doses elevadas e por infusão contínua não suprimem adequadamente a espermatogênese. O seu mecanismo de ação é a supressão das gonadotropinas e conseqüentemente de T intratesticular. No entanto, os ensaios para contracepção masculina em que foi adicionado T, mostrou que o número de espermatozoides não foi reduzido suficientemente, tornando este agonista do GnRH inadequado para o desenvolvimento do CHM^(1,5).

Os antagonistas do GnRH são bloqueadores competitivos de ligações ao receptor do GnRH, assim suprimindo a produção do FSH e do LH dentro de 24 horas. Os estudos demonstraram uma rápida supressão da espermatogênese com elevada azoospermia. Estes peptídeos sintéticos apresentam um potencial importante para a contracepção por suprimir mais rápido os

esteróides sexuais. Mas apresenta desvantagens como: custo elevado, tempo de meia vida curto, necessidade de injeções subcutâneas frequentemente e efeitos colaterais que incluem reações cutâneas no local da aplicação⁽¹⁰⁾.

Três estudos clínicos foram realizados utilizando o antagonista do GnRH Nal-Glu com T. Os dois primeiros ensaios demonstraram serem promissores com sete dos oito indivíduos que atingiram a azoospermia, após seis a dez semanas de tratamento. O terceiro estudo não encontrou nenhuma diferença em relação à azoospermia, quando comparado com ET sozinho. Estes ensaios clínicos exibiram a reversibilidade de espermatozoides. Verificou-se que a administração de Nal-Glu em conjunto com a T durante doze semanas pode induzir azoospermia, podendo ser mantida pelo ET sozinho por um período de 20 semanas⁽⁸⁾.

Há provas de que a espermatogênese, uma vez suprimida pelo antagonista do GnRH junto com ET, em seguida a supressão pode ser mantida com ET sozinho. Mas, esta supressão não é mantida quando administrado a 19-NT ou *pellets* de T⁽⁵⁾.

Um outro estudo clínico utilizando várias substâncias antagonistas do GnRH e uma preparação de T, verificou-se que dos 47 indivíduos participantes, 39 indivíduos apresentaram azoospermia e a oligozoospermia foi alcançada em um indivíduo. Apenas três voluntários

mantiveram concentrações de espermatozoides acima de $3 \times 10^6/\text{mL}$ no ejaculado⁽¹⁾.

Um antagonista do GnRH é o Cetorelix[®], recentemente licenciado para uso na Europa. Está sob a forma de acetato, já utilizado para infertilidade feminina⁽⁸⁾.

Outro antagonista do GnRH é o Acycline[®], o qual sugere significativa ação contraceptiva para os seres humanos. Testado em ensaios masculinos contraceptivos, Acycline[®] foi administrado sozinho e teve um efeito potente na supressão de gonadotropinas, mas a adição dessa substância combinada com o gel de T ou DAMP não aumentaram a supressão da espermatogênese. A exigência de aplicações IM diárias ou semanais e os altos custos das preparações têm dificultado o desenvolvimento de antagonistas do GnRH para o uso em CHM. Em um dos primeiros estudos clínicos com Acycline[®] foi observado que uma dose única por via subcutânea suprimiu níveis de T em duas semanas sem efeitos secundários. Está em estudo uma formulação oral de Acycline^{®(1,2)}.

Os antagonistas do GnRH têm vários inconvenientes, pois são peptídeos de alto custo para preparação, devem ser administrados por via subcutânea ou injetável para evitar degradação no intestino, além disso a maioria tem tempo de meia-vida curto. Os efeitos colaterais observados em estudos foram

ardência e nódulos subcutâneos no local da injeção, os nódulos desaparecem em semanas. Por apresentarem eficácia, devem ser investigados análogos mais baratos e de fácil administração. Um antagonista por via oral tem sido proposto, mas serão necessários mais testes para sua validação⁽⁸⁾.

3. PERSPECTIVAS DO CHM

Em 29 de junho de 1997, na Alemanha, reuniram-se pesquisadores para uma cúpula, onde discutiram o estado atual e perspectivas do CHM. Os pesquisadores concordaram que a contracepção é um método indispensável da saúde reprodutiva para homens e mulheres, pois todo o progresso sócio econômico e do futuro deste planeta estão em risco. As pesquisas clínicas mostraram que um CHM reversível é viável e eficaz. Ainda não foi possível demonstrar a aceitabilidade, devido a financiamentos não adequados para ensaios clínicos de grande escala. O uso prático de qualquer método contraceptivo só pode ser realizado por empresas farmacêuticas. Já os pesquisadores incentivaram a indústria farmacêutica a se envolver ativamente no desenvolvimento de novos contraceptivos masculinos, com base na experiência gerada por organizações e pesquisadores individuais em estudos multicêntricos realizados até o momento⁽¹⁶⁾.

O Instituto de Medicina publicou, em 2004, um documento intitulado *Novas Fronteiras em Pesquisa de Contraceptivos: um plano de ação*. As deliberações de uma comissão internacional de peritos em matéria de contracepção são resumidas neste documento. O comitê foi enfático em suas recomendações para: identificar e validar novos alvos contraceptivos; melhorar o método contraceptivo baseado em testes de descoberta, desenvolvimento e clínica, e facilitar e coordenar a execução futura em pesquisa e desenvolvimento de anticoncepcionais. Assim, o desenvolvimento de um contraceptivo masculino foi considerado um método importante para alcançar as metas traçadas nas recomendações acima citadas⁽²⁾.

Em geral, não há efeitos adversos graves associados ao CHM. Em estudo multicêntrico realizado pela OMS, houve relativamente poucos efeitos colaterais, sendo eles: acne, fadiga, sudorese noturna, aumento do peso, alteração de humor, sono perturbado, aumento ou diminuição da libido e redução do tamanho dos testículos⁽²⁰⁾. Os andrógenos quando administrados em altas doses podem estar relacionados com o aumento do hematócrito e da hemoglobina. Assim, o uso de altas doses e agentes com um pico alto de T podem resultar em eritrocitose. Nos países em desenvolvimento pode ter

efeito benéfico para homens anêmicos, mas é necessário um acompanhamento durante a terapia principalmente em países desenvolvidos⁽⁵⁾.

O CHM, potencialmente em torno de 80-95% de todos os homens pesquisados, atuou na inibição da produção de esperma para concentrações compatíveis com uma contracepção segura. Na maioria dos indivíduos levou de dois a três meses para a concentração de espermatozoide alcançar o ponto de oligozoospermia grave. Observou-se uma alteração na resposta com o uso de T sozinha em etnias diferentes. Os homens asiáticos apresentam taxas de azoospermia na faixa de 90-100%. Estudos realizados com homens da Europa, América do Norte e da Austrália mostram taxas de azoospermia na faixa de 60% em regimes muito semelhantes aos estudos realizados com asiáticos. Embora a razão para esta diferença não seja clara, é uma consideração importante nos casos em que os resultados dos estudos entre populações são comparados⁽²⁰⁻¹¹⁾. Dois estudos críticos realizados na década de 1990 pela OMS, com apoio conjunto do Programa de Desenvolvimento e Pesquisas em Contracepção (CONRAD) demonstraram que a supressão da espermatogênese em azoospermia ou oligozoospermia grave comprova a eficácia do CHM, sendo equivalente aos métodos hormonais femininos, tais como comprimidos e injetáveis⁽⁵⁾. As

características de um ideal contraceptivo masculino são de ter alta eficácia para que todos os homens tenham o mesmo efeito de modo a ter equivalência aos métodos femininos: ser reversível, seguro e aceito pelos casais, tendo rápido início de ação e recuperação deve ser, ainda, acessível e de fácil disponibilidade⁽²⁰⁾.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente, as mulheres querem compartilhar a responsabilidade do planejamento familiar, sendo que desenvolvimento de novos

contraceptivos masculinos tem despertado o interesse da indústria farmacêutica e do Governo.

Os estudos realizados até o presente momento demonstraram a viabilidade para o CHM. Como os andrógenos suprimem a espermatogênese de forma reversível, e os antagonistas do GnRH demonstraram eficácia superior a de T sozinha. Mas, infelizmente, estes apresentaram algumas dificuldades para se tornarem praticáveis para uso. Já a combinação T com progesterona sugere ser promissora e necessita de mais ensaios clínicos que comprovem sua eficácia e segurança.

REFERÊNCIAS

1. NIESCHLAG E. Clinical trials in male hormonal contraception. *Contraception*. 2010; 82 (5): 457-470.
2. BLITHE D. Male contraception: what is on the horizon? *Contraception*. 2008; 78 (4): S23-S27.
3. WELLING LLM, PUTS DA, ROBERTS SC, LITTLE AC, BURRISS RP. Hormonal contraceptive use and mate retention behavior in women and their male partners. *Hormones and Behavior*. 2012; 61 (1):114-120.
4. RATHKE AF, POESTER D, LORENZATTO JF, SCHMIDT VB, HERTER LD. Contraceção hormonal contendo apenas progesterona. *Adolescência Latinoamericana*. 2001; 2 (2): 90-96.
5. WANG C, SWERDLOFF RS. Male hormonal contraception. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2004; 190 (4): S60-S68.

6. GLASIER AF, ANAKWE R, EVERINGTON D, MARTIN CW, VAN der SPUIY Z, CHENG L, et al. Would women trust their partners to use a male pill? Human Reproduction. 2000; 15 (3): 646-649.
7. LEITE, MTF, COSTA AVS, CARVALHO KAC, MELO RLR, NUNES BMTV, NOGUEIRA LT. Saber e prática contraceptiva e prevenção de DST/HIV/AIDS em universitários da área da saúde. Revista Brasileira de Enfermagem. 2007;60 (4): 434-438.
8. AMORY JK, BREMNER WJ. Newer Agents for Hormonal Contraception in the Male. Trends in Endocrinology e Metabolism. 2000;11 (2):61-66.
9. WANG C, SWERDLOFF RS. Hormonal Approaches to Male Contraception. Current Opinion in Urology. 2010;20 (6): 520-524.
10. WU FCW. Hormonal approaches to male contraception: Approaching reality. Molecular and Cellular Endocrinology. 2006; 250 (1-2):2-7.
11. ROTH MY, AMORY JK. Pharmacologic Development of Male Hormonal Contraceptive Agents. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2011; 89 (1):133-136.
12. MERIGGIOLA MC, COSTANTINO A, CERPOLINI S. Recent advances in hormonal male contraception. Contraception. 2002; 65(4):269-272.
13. ZITZMANN M, NIESCHLAG E. Hormone substitution in male hypogonadism. Molecular and Cellular Endocrinology. 2000; 161(1-2): 73-88.
14. SUVISAARI J, MOO-YOUNG A, JUHAKOSKI A, ELOMAA K, SALEH SI, LÄHTEENMÄKI P. Pharmacokinetics of 7 α -Methyl-19- nortestosterone (MENT™) Delivery Using Subdermal Implants in Healthy Men. Contraception. 1999; 60 (5): 299-303.
15. AMORY JK, BREMNER WJ. Regulation of testicular function in men: implications for male hormonal contraceptive development. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. 2003; 85 (2-5):357-361.
16. NIESCHLAG E. The struggle for male hormonal contraception. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2011; 25 (2): 369-375.

17. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. [cited 2012 mai 02] Consulta a Banco de Dados sobre medicamentos. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Servicos/Consulta+a+Banco+dd+Dados/Medicamentos>

18. MINISTÉRIO DA SAÚDE; Conselho Nacional de Saúde. [cited 2012 mai 02] Resolução Nº 178/02 - Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Brasília (Brasil): Ministério da Saúde; 2002 jun 24. Available from: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2002/178_02rdc.pdf

19. NIESCHLAG E, ZITZMANN M, KAMISCHKE A. Use of progestins in male contraception. *Steroids*. 2003; 68 (10-13): 965-972.

20. LIU PY, SWERDLOFF RS, WANG C. Recent methodological advances in male hormonal contraception. *Contraception*. 2010; 82 (5):471-475.