

ANTICONCEPCIONAIS MASCULINOS: ATUALIDADES E PERSPECTIVAS

MALE CONTRACEPTIVES: UPDATES AND PERSPECTIVES

Shalana Vitoria Duarte Pureza¹, Valdirilan Sousa Castro¹, Patricia Luiza da Costa Fernandes²

¹ Alunos do Curso de Biomedicina

² Professora Doutora do Curso de Biomedicina

Resumo

Introdução: Historicamente a mulher tem tido papel predominante no planejamento familiar e um dos motivos é a gama de oportunidades contraceptivas destinadas a elas e poucas para o público masculino. Portanto, o presente trabalho teve como objetivo descrever os contraceptivos masculinos em desenvolvimento e analisar os desafios e limitações para o avanço dessa área. **Materiais e Métodos:** Trata-se de um estudo de revisão da literatura, acerca do tema: Anticoncepcional masculino. Foram utilizadas as bases de dados: Pubmed, Scielo e Google Acadêmico. Aplicando os seguintes descritores: contraceptivos masculinos; hormonal; não-hormonal e gravidez indesejada. Como recorte temporal selecionaram-se artigos científicos publicados nos últimos 30 anos. **Referencial Teórico:** Existem duas classes de contraceptivos masculinos em desenvolvimento, hormonais e não-hormonais. Os hormonais são aqueles fazem a supressão das gonadotrofinas, destaca-se o Dimethandrolone Undecanoate (DMAU) e 11 β -metil-19-nortestosterona (11- β MNTDC) que apresentam-se promissores como contraceptivos orais masculinos. No entanto, contraceptivos hormonais tendem a provocar efeitos adversos tais como: ganho de peso, aumento do hematócrito, diminuição do colesterol HDL, queda da libido etc. Os contraceptivos masculinos não hormonais não resultam em alterações hormonais para o usuário. Estes possuem o objetivo de evitar o eixo hipotálamo-hipófise e, assim, evitar potencialmente os efeitos colaterais associados aos hormônios. Os mecanismos mais utilizados nesta abordagem são: proteínas reguladoras, que estão envolvidas em processos de regulação da expressão genética, canais iônicos, que são proteínas presentes na membrana celular, responsáveis pela regulação do potencial de membrana e na transmissão de sinais elétricos nas células, e tem-se a vasocclusão, que, de forma resumida, trata-se da oclusão dos canais deferentes, que são responsáveis por fazer o transporte dos espermatozoides ao semên. **Considerações finais:** Contraceptivos masculinos em sua maioria ainda estão em estudos iniciais ou ainda não entraram em estudos clínicos, seja por falta de investimentos e/ou demanda. Faz-se necessário então, mais incentivos nas pesquisas a fim de acelerar o processo de desenvolvimento e consequentemente comercialização dos mesmos.

Palavras-Chave: Anticoncepcionais masculinos; hormonal; não-hormonal;

Abstract

Introduction: Historically, women have played a predominant role in family planning and one of the reasons for this is the wide range of contraceptive opportunities available to them and the few available to men. The aim of this study was therefore to describe the male contraceptives under development and to analyze the challenges and limitations to progress in this area. **Materials and Methods:** This is a literature review on the subject of male contraceptives. The following databases were used: Pubmed, Scielo and Google Scholar. The following descriptors were used: male contraceptives; hormonal; non-hormonal and unwanted pregnancy. Scientific articles published in the last 30 years were selected as the time frame. **Theoretical Reference:** There are two classes of male contraceptives in development: hormonal and non-hormonal. Hormonal contraceptives are those that suppress gonadotropins. The most suitable in this approach are Dimethandrolone Undecanoate (DMAU) and 11 β -methyl-19-nortestosterone (11- β MNTDC), which are androgens with promising potential as hormonal male oral contraceptives. These hormonal contraceptives are more likely to cause adverse effects such as weight gain, increased hematocrit, lower HDL cholesterol, decreased libido, etc. Non-hormonal male contraceptives do not result in hormonal changes for the user. They aim to avoid the hypothalamic-pituitary axis and thus potentially avoid the side effects associated with hormones. The mechanisms most commonly used in this approach are: regulatory proteins, which are involved in the regulation of gene expression, ion channels, which are proteins present in the cell membrane, responsible for regulating membrane potential and the transmission of electrical signals in cells, and vasocclusion, which, in a nutshell, is the occlusion of the vas deferens, which are responsible for transporting sperm to semen. **Final considerations:** Most male contraceptives are still in initial studies or have not yet entered clinical trials, either due to lack of investment and/or demand. More research incentives are needed to speed up the production process and consequently their commercialization.

Keywords: Male contraceptives; hormonal; non-hormonal;

Contato: shalana.duarte@souicesp.com.br valdirlan.castro@souicesp.com.br patricia.fernandes@icesp.edu.br

1 - Introdução

A ciência possui uma função social, ou seja, visa solucionar problemas/entraves da sociedade. Tendo isso em vista, surge a emblemática questão no campo da contracepção, os métodos contraceptivos destinados aos homens ainda se limitam à vasectomia e ao uso de preservativos. É sabido que os preservativos são relativamente livres de efeitos colaterais. A principal desvantagem dos preservativos é sua eficácia contraceptiva marginal, que resulta principalmente do uso impróprio ou inconsistente, ou da quebra, que ocorre em até 4% dos casos. As taxas de gravidez para casais que usam preservativos como único meio de contracepção se aproximam de 15–20% ao ano, embora as taxas de falha sejam provavelmente maiores em casais jovens com alta fertilidade espontânea. Diante disso, a ciência vem buscando e já desenvolvendo meios para ampliar as opções de contraceptivos masculinos disponíveis no mercado (Amory, 2016).

O principal desafio da medicina, “nessa temática” sempre foi o fato de que, enquanto a mulher libera um óvulo por mês, o homem libera vários espermatozoides por dia (Pereira; Azize, 2019). Em contrapartida, há discordância no campo científico sobre a maior dificuldade em relação à supressão da produção de óvulos. Alguns especialistas defendem que ter como alvo a produção contínua de “bilhões” de espermatozoides é muito mais engenhoso do que ter como objeto a produção de “apenas” um óvulo por mês. Outros pesquisadores indicam que a questão da quantidade de gametas produzidos não é relevante, enfocando as similaridades dos mecanismos em homens e mulheres e destacando as semelhanças da regulação hormonal do sistema reprodutivo. Outros ainda defendem ser mais fácil atuar na supressão da produção dos espermatozoides por esse ser um processo contínuo, ao passo que a produção de óvulos é descontínua (Oudshoorn, 2003).

Os contraceptivos hormonais masculinos consistem na supressão de gonadotrofinas, sendo estas hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo estimulante (FSH), assim tendo como objetivo primordial levar à inibição da espermatogênese. Tal inibição acarretará na diminuição de espermatozoides e, se possível, levar à azoospermia ou oligozoospermia. A azoospermia é caracterizada pela ausência de espermatozoides na ejaculação, tornando praticamente impossível a fecundação. Quanto à

oligozoospermia severa, tem-se a contagem de espermatozoides inferior a 1 milhão/ml, logo diminuindo as chances de fertilização durante o coito (Spaniol; Perassolo; Suyenaga, 2013).

Já os contraceptivos não hormonais podem ser compreendidos como uma abordagem contraceptiva masculina que não utiliza a administração de testosterona (T) ou compostos que inibam a secreção de T. Tendo essa metodologia algumas vantagens em relação a contracepção masculina hormonal, visto que provavelmente evitariam qualquer impacto na concentração de T e, logo, não afetaria a função sexual, o desejo sexual ou a composição corporal do usuário (Thirumalai; Amory, 2021).

A baixa produção de esperma, a baixa motilidade espermática e a morfologia anormal dos espermatozoides são três das razões masculinas mais comuns pelas quais os casais são incapazes de conceber e fornecem três caminhos possíveis para o desenvolvimento de contraceptivos (Norcross *et al*, 2022).

Deve-se levar em conta também que o avanço da contracepção masculina tem se mostrado aceito pois a maioria dos homens (78%) acreditam que ambos os parceiros partilham a mesma responsabilidade pelo planejamento familiar (Abbe; Page; Thirumalai, 2020). Isso permite à sociedade usufruir de uma melhor forma da garantia a lei ao determinar “(...) planejamento familiar como o conjunto de ações de regulação da fecundidade que garanta direitos iguais de constituição, limitação ou aumento da prole pela mulher, pelo homem ou pelo casal” (Brasil, 1996). Dessa maneira, esse trabalho teve como objetivo: Descrever os contraceptivos masculinos em desenvolvimento e analisar os desafios e limitações para o avanço nessa área.

2 - Materiais e Métodos

Trata-se de um estudo de revisão da literatura. Nessa abordagem foram utilizadas as técnicas de leitura exploratória, leitura seletiva e leitura analítica (Gil, 2017), dado que tal abordagem metodológica exige uma análise categórica, que neste caso vem sendo aplicada à temática acerca do: Anticoncepcional masculino.

Para esse fim, foram selecionadas as seguintes bases de dados: Pubmed, Scielo e Google Acadêmico. Aplicaram-se os seguintes descritores em inglês e português respectivamente: male contraception, hormonal,

non-hormonal, unwanted pregnancy, contraceptivo masculino, hormonal, não hormonal e gravidez indesejada. Foram mais recorrentes palavras em inglês haja vista que trata-se de uma temática mais estudada de fato por especialistas norte-americanos, enquanto que em outras línguas essa mesma temática não vem sendo amplamente discutida. Como recorte temporal foram selecionados artigos científicos publicados predominantemente nos últimos 30 anos.

3 - Referencial Teórico

3.1- Contraceptivos hormonais em desenvolvimento, eficácia e limitações.

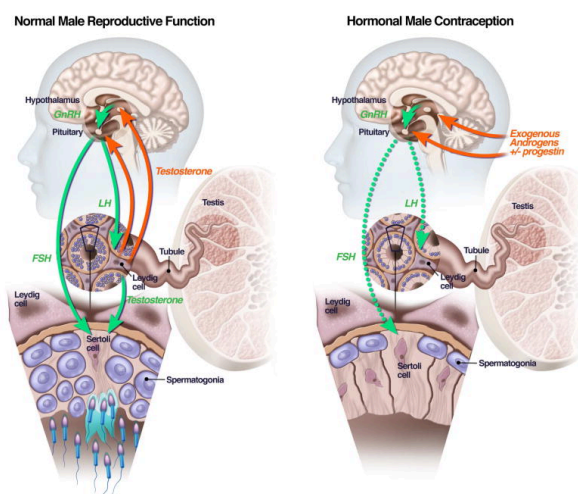


Figura 1- Ação hormonal masculina sem e com contraceptivo (Amory, 2016). Painel da esquerda : função normal do eixo hipotálamo-hipófise-testicular com FSH e LH estimulando os testículos a produzir espermatozoides e testosterona, e a testosterona fornecendo regulação de feedback da produção de FSH e LH na pituitária. Painel da direita : supressão da produção de FSH e LH de andrógenos e progestinas administrados exogenamente, que reduzem as concentrações de FSH e LH, privando os testículos dos sinais necessários para a produção de espermatozoides, levando à contracepção (Amory, 2016).

Muitos homens relatam preferir uma pílula a uma injeção ou implante, porém a formulação de um contraceptivo oral seguro e eficaz a base de testosterona ou de um agonista de testosterona tem sido um trabalho árduo. Dimethandrolone Undecanoate (DMAU) e 11 β -metil-19-nortestosterona (11- β MNTDC) são andrógenos que apresentam potenciais promissores como contraceptivos orais masculinos (Abbe; Page; Thirumalai, 2020).

O DMAU atua tanto no receptor andrógeno quanto nos receptores de progesterona, tornando-o um potencial contraceptivo de agente único. Pode ser administrado por via oral e/ou injeção intramuscular, como uma potencial injeção

contraceptiva reversível de ação prolongada, sendo essa uma escolha do paciente, respeitando a opção que responda melhor às suas necessidades. É necessário doses diárias de 200-400mg, além de ser ingerido de maneira concomitante à ingestão de alimentos (Abbe; Page; Thirumalai, 2020).

Um estudo clínico para avaliar a segurança, tolerabilidade, farmacocinética e farmacodinâmica do DMAU oral, participaram 100 homens saudáveis (entre 18 a 50 anos) que receberam DMAU nas doses de 0, 100, 200 ou 400 mg formulado em óleo de mamona/benzoato de benzila ou pó, por 28 dias. Os indivíduos foram submetidos a amostragem farmacocinética de 24 horas nos dias 1 e 28 e visitas ambulatoriais duas vezes por semana durante o tratamento. Oitenta e dois sujeitos completaram o estudo e foram incluídos na análise. Não houveram eventos adversos graves. As concentrações médias séricas de DMAU em 24 horas mostraram aumentos relacionados à dose ($P < 0,001$). Todos os seis indivíduos do grupo P400 e 12 dos 13 indivíduos do grupo C400 alcançaram supressão acentuada de LH e FSH ($< 1,0$ UI/L) e Testosterona sérica (< 50 ng/dL). Concluindo-se que a administração oral diária de DMAU durante 28 dias em homens saudáveis é bem tolerada. Doses ≥ 200 mg suprimem marcadamente T, LH e FSH séricos. Estes resultados apoiam mais testes do DMAU como um promissor contraceptivo masculino (Page *et al*, 2018).

O DMAU suprime eficazmente a testosterona sérica, FSH, e concentrações de LH até limites consistentes com a eficácia contraceptiva. Alguns dos efeitos relatados pela minoria foram: ganho de peso, aumento do hematócrito, diminuição do colesterol HDL, leve diminuição do desejo sexual em alguns indivíduos e não houve sugestão de hepatotoxicidade (Abbe; Page; Thirumalai, 2020).

O 11- β MNTDC também é um candidato a contraceptivo oral masculino. Este pode se ligar tanto ao andrógeno quanto aos receptores de progesterona, além de ser também necessária a administração concomitante de alimentos. Doses diárias de 200-400 mg por dia é necessário para sua eficácia. Revelou-se supressão profunda do nível sérico de testosterona (T) em ambas as dosagens, porém houve maior supressão na dose de 400 mg por dia (Thirumalai e Amory, 2021). Neste fármaco em específico os efeitos colaterais relatados foram: dor de cabeça (29%), acne (16%), diminuição da libido (16%), alterações de humor (13%), fadiga (13%) e diminuição da função erétil/ejaculatória (10%). Estudos mais longos a respeito deste vêm sendo realizados para otimizar os efeitos desejados enquanto diminui os efeitos colaterais. Uma fórmula injetável também está sendo considerada (Thirumalai; Amory, 2021).

O conceito de que o andrógeno por si só pode fornecer um contraceptivo masculino eficaz foi testado em um ensaio multicêntrico e multifásico pela Organização Mundial da Saúde. Os resultados deste ensaio mostraram que um éster de testosterona, o enantato de testosterona (TE), administrado numa dose de 200 mg/semana, tem uma eficácia contraceptiva muito elevada e sugeriu que, o andrógeno por si só pode fornecer uma solução viável (Bremner et al, 1995).

Foram analisados os efeitos da administração prolongada (12 meses) de TE (200 mg/semana) em homens saudáveis. Amostras de sangue foram coletadas de 36 homens (seis homens >10 h de jejum = Grupo 1; 30 homens >4 h de jejum = Grupo 2), mensalmente antes do início das injeções (controle), a cada 3 meses durante todo o período do estudo (tratamento) e 1 mês após interromper as injeções de TE (recuperação). Conclui-se que a injeção de 200 mg de TE/semana causa uma diminuição de 15–20% no HDL-C em homens normais, sem efeito sobre outras lipoproteínas, o efeito supressor do TE é mantido durante todo o período de injeções em um ano, e foi observada uma relação direta entre a duração da administração de TE e a proporção de homens apresentando níveis diminuídos de HDL-C. A diminuição do HDL-C foi reversível dentro de 1 mês após a interrupção da administração de TE (Bremner *et al*, 1995).

A partir disso, foi demonstrado, através desse estudo, que injeções de testosterona são eficazes como contraceptivo na maioria dos homens, entretanto, uma proporção destes não consegue suprimir menos de 3 milhões de espermatozoides por mililitro, tornando-se potencialmente fértil. Além disso, a necessidade de doses periódicas, 12% dos quais interromperam o envolvimento, foi devido à antipatia pelo esquema de injeções. Os efeitos colaterais observados foram mínimos, tal como: diminuição do colesterol HDL, o que pode aumentar as chances do desenvolvimento da aterosclerose. É importante frisar que, os efeitos a longo prazo na saúde da próstata e do fígado são ainda desconhecidos (Amory, 2016).

Quanto aos contraceptivos masculinos, há implicações farmacológicas que merecem saliência, a saber: os contraceptivos hormonais mostraram-se mais tendenciosos a causarem efeitos colaterais, como por exemplo, ganho de peso e alguns sintomas como depressão e queda da libido (Thirumalai; Amory, 2021). Alterações metabólicas e bioquímicas resultantes do uso de contracepção hormonal masculina inclui o ganho de peso modesto, colesterol HDL suprimido e aumento de hematócrito e hemoglobina. Essas anormalidades podem variar de acordo com o método utilizado, como dosagem e combinação de fármacos utilizados (Abbe; Page; Thirumalai,

2020).

A adição de progestina juntamente com a testosterona possui uma maior probabilidade de desencadear o ganho de peso do que a testosterona isolada. A administração oral de andrógenos está associada a reduções mais acentuadas no colesterol HDL do que formulações injetáveis ou transdérmicas. Embora um ganho de peso modesto seja frequentemente relatado nestes ensaios, não está claro se o ganho de peso está associado a alterações na composição corporal, incluindo aumentos na massa magra *versus* massa gorda, mas pode ter implicações no risco metabólico a longo prazo. É digno de nota que houve um caso de depressão considerado provavelmente relacionado ao agente contraceptivo, porém este estudo de eficácia foi interrompido devido a preocupações relativas aos efeitos adversos, incluindo alterações de humor e depressão. Vale ressaltar que ainda não está claro o que impulsiona essas mudanças no humor e no desejo sexual, mas estas são comumente relatadas por mulheres que usam contracepção hormonal feminina (Abbe; Page; Thirumalai, 2020).

3.2- Contraceptivos não hormonais em desenvolvimento, eficácia e limitações.

Os contraceptivos masculinos não hormonais não resultam em alterações hormonais para o usuário, resultando potencialmente em menos efeitos colaterais sistêmicos. Estes possuem o objetivo de evitar o eixo hipotálamo-hipófise e, assim, evitar potencialmente os efeitos colaterais associados aos hormônios (Abbe; Page; Thirumalai, 2020). Esta abordagem tem o potencial de identificar inibidores químicos que têm como alvo proteínas novas e conhecidas que, quando inibidas, reduzem a função do esperma (Silva *et al*, 2004). A regulação da motilidade do esperma é um passo essencial no processo de maturação. Com isso, estudos sobre os mecanismos bioquímicos em investigação incluem moléculas não hormonais que são necessárias para a maturação dos espermatozoides, inibindo então, a maquinaria especializada de motilidade espermática e prevenção do transporte dos espermatozoides durante a ejaculação. Além de provocar a oclusão dos canais deferentes (Abbe; Page; Thirumalai, 2020).

A fosforilação reversível de proteínas é um dos mecanismos mais importantes envolvidos no controle da motilidade do esperma. Estudos afirmam que a isoforma PP1y2 é específica de testículo, é uma proteína fosfatase específica para a desfosforilação de resíduos de serina e treonina, cuja especificidade e a atividade são reguladas

por ligação a outras subunidades proteicas. Essas subunidades reguladoras da PP1y2 são alvos atrativos para uma terapêutica direcionada, visto que permitir-nos-ia atuar diretamente no controle da motilidade dos espermatozoides, sem afetar outros processos vitais. Sendo, portanto, um potencial método para o desenvolvimento de novas terapias anticoncepcionais masculinas de cunho não-hormonal (Silva *et al*, 2004).

A título de exemplo, extratos de produtos naturais da erva chinesa *Tripterygium wilfordii* (triptonido) demonstraram propriedades contraceptivas masculinas. Um dos extratos, conhecido como triptonido demonstrou que, em camundongos, estava agindo como um inibidor da interação proteína-proteína através da ligação à placoglobina de junção e da interrupção de suas interações com a proteína Spermatid Maturation 1 (SPERM1), durante a espermiogênese (Norcross *et al*, 2022). Foi relatado pela primeira vez em 1983 que homens que tomavam esta mistura de ervas como medicamento por um período prolongado (>3 meses) apresentavam infertilidade devido a espermatozoides deformados e redução na contagem e motilidade de espermatozoides. Em modelos animais, observou-se infertilidade masculina inicial alcançada após 3-4 semanas de tratamento oral diário (doses orais diárias únicas de 0, 1 mg/kg de peso corporal), infertilidade sustentada em camundongos machos mantidos na mesma dose durante meses, e reversão do estado infértil para fértil em aproximadamente 3-4 semanas após o término do tratamento (Yan *et al*, 2021).

Doses orais diárias únicas de triptonido induzem espermatozoides deformados com motilidade direta mínima ou nenhuma, e, consequentemente, infertilidade masculina em 3-4 e 5-6 semanas em modelos animais pré-clínicos (Yan *et al*, 2021).

Os espermatozoides de mamíferos morfolologicamente maduros são armazenados em estado dormente na cauda do epidídimo, onde a concentração de bicarbonato é ativamente mantida em menor ou igual a 5mM. Após a ejaculação, a mistura com o sêmen expõe o esperma a níveis mais elevados de bicarbonato que estimulam a atividade da adenilil ciclase solúvel (sAC - proteína transmembrana) regulada por bicarbonato cuja principal função é converter o ATP intracelular em um segundo mensageiro, o AMPc, resultando em uma resposta celular. Este evento de aumento de AMPc dependente de sAC é o evento de sinalização inicial que ativa a motilidade e a capacidade dos espermatozoides. Para o sucesso deste método, faz-se necessário um inibidor de sAC que deve manter sua eficácia após a ejaculação (Levin *et al*, 2023).

Alguns inibidores já estão sendo estudados

em camundongos, entre eles, tem-se o TDI-11861, que manteve sua ligação à proteína sAC e consequentemente manteve sua capacidade de inibir a síntese de AMPc. Com uma única injeção de 50 mg/kg inibe de forma estável a motilidade por até 2,5 horas. Embora haja várias isoformas do sAC, existindo pelo menos 8 diferentes tipos, há evidências de que as isoformas presentes no esperma possam ser distintas das demais. Estes dados validam uma estratégia potencialmente eficaz de contracepção, diferente de qualquer outra forma de controle de natalidade atualmente utilizada, que evita potenciais consequências da dosagem crônica (Levin *et al*, 2023).

A importância dos canais iônicos para a função e viabilidade dos espermatozoides está bem documentada e os canais de cálcio, potássio e íons de prótons facilitam funções, incluindo capacitação, hiperativação e reação acrossômica, onde os espermatozoides sofrem mudanças fisiológicas para ter a capacidade de penetrar e fertilizar um óvulo. Como exemplo, tem-se um transportador de íons específico do testículo Na,K-ATPase que é encontrado no flagelo do esperma. A sua subunidade catalítica possui um sítio de ligação que pode ligar Oubain (glicosídeo cardíaco) e outros esteróides. A modificação do Oubain levou a alguns análogos mais potentes, que afetaram tanto a motilidade quanto a hiperativação após a capacitação, em um modelo de roedor (Norcross *et al*, 2022).

Um dos primeiros candidatos não hormonais foi a adjudina, composto anti espermático, um derivado da lonidamina, que rompe as junções espermáticas das células de Sertoli e o citoesqueleto das células de Sertoli, resultando então, na perda das espermáticas. Apesar de suprimir a espermatogênese nos ratos, alguns efeitos como: inflamação hepática, e a atrofia do músculo esquelético exigiram mudanças no composto. Um estudo de acompanhamento conjugou adjudina com um mutante de FSH recombinante para direcioná-los aos testículos e melhorar a especificidade da droga. Essa tentativa desencadeou preocupação devido aos altos custos de produção, a baixa biodisponibilidade e o risco de desenvolvimento de autoanticorpos anti-FSH. A adjudina e outros agentes (peptídeo F5) que têm como alvos as células de Sertoli continuam a ser agentes promissores no processo pré-clínico (Abbe; Page; Thirumalai, 2020).

O sêmen recém-ejaculado tem aspecto gelatinoso e é bastante viscoso, pois é composto por várias proteínas que formam o chamado coágulo de sêmen. Uma delas é a semenogelina, com a qual a EPPIN interage, bloqueando a locomoção do espermatozoide. Até a ejaculação, o espermatozoide não nada. Para continuar seu percurso, os espermatozoides precisam ser liberados do coágulo do sêmen. Nesta etapa entra

em ação a protease PSA (antígeno prostático específico), esta, por sua vez, cliva várias proteínas que formam esse coágulo, liquefazendo o sêmen. Entre as proteínas “quebradas” está a semenogelina. Com a clivagem feita pela protease PSA, o espermatozoide pode nadar, e penetrar nas camadas mais externas do óvulo. A clivagem é feita no sistema reprodutor feminino. Em um estudo, macacos receberam vacinas de EPPIN humana recombinante, produzidas em laboratório por microrganismos geneticamente modificados, e desenvolveram anticorpos capazes de se ligar a essa proteína, o que causou infertilidade ao bloquear os processos de quebra da semenogelina e atrasar a liquefação do sêmen. Isso comprovou que a EPPIN está relacionada ao controle da motilidade do espermatozoide (Silva *et al*, 2021). Portanto, propõe-se a ligação à EPPIN com inibidores de moléculas pequenas para imitar este processo (Norcross *et al*, 2022).

Outros meios com potencial para as abordagens não hormonais à contracepção masculina são a vitamina A e seus metabólitos. O ácido retinóico (AR), metabólito ativo da vitamina A, liga-se aos receptores do ácido retinóico para regular os genes necessários para a manutenção da espermatogênese normal. A infertilidade entre animais com deficiência de RAR e com deficiência de vitamina A sugere que a administração de antagonistas de RAR pode funcionar para inibir a espermatogênese. BMS-189453, um antagonista pan-RAR, levou a 100% de infertilidade em ratos machos, com reversibilidade total; no entanto, os efeitos adversos incluíram degeneração testicular e indicações de toxicidade hepática. Um estudo subsequente diminuiu a dose e aumentou a duração do BMS-189453, resultando em 100% de infertilidade induzida em camundongos, bem como recuperação total, sem nenhum dos efeitos fora do alvo observados anteriormente. Esta metodologia é promissora como uma futura candidata a contracepção masculina não hormonal se um antagonista de RAR mais específico puder ser desenvolvido que inibe apenas a atividade de RAR- α na via de produção de esperma (Abbe; Page; Thirumalai, 2020).

A inibição reversível do esperma sob orientação (RISUG), é um método contraceptivo masculino de cunho não hormonal do tipo vaso oclusivo que vem sendo estudado na Índia sendo este, já testado em vários ensaios clínicos em homens. O procedimento inicial é realizado utilizando como apoio a ultrassonografia. Uma solução de anidrido estireno maleico é injetada no canal deferente bilateralmente, ocluindo efetivamente o canal e impedindo a passagem dos espermatozoides durante a ejaculação. Todos os estudos até então têm mostrado uma contracepção eficaz durante período até de 1 ano em homens. O efeito colateral mais comumente

relatado foi inchaço escrotal em alguns homens (Thirumalai; Amory, 2021).

No campo da contracepção, o RISUG® tem diversas vantagens, como eficácia, não interrupção antes do ato sexual, fator de custo, procedimentos ambulatoriais significam que os pacientes podem deixar o hospital imediatamente após uma injeção e retomar sua vida sexual normal dentro de uma semana, duração do efeito que por pelo menos 10 anos sem efeitos colaterais com maior reversibilidade. Além da contracepção masculina, o RISUG® apresenta efeito antibacteriano sobre *Escherichia coli* ilustrado através de um estudo baseado em SEM, TEM e AFM. RISUG® com base em sua composição, ou seja, SMA, foi hipotetizado para demonstrar atividade antimicrobiana contra vários microrganismos como *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, etc. Também foi sugerido que os vírus poderiam ser mais sensíveis à ação antimicrobiana do RISUG® do que as bactérias e, com base nesta suposição, o RISUG® foi apresentado como um candidato potencial para o desenvolvimento de medicamentos antirretrovirais / implante de canal deferente masculino para sêmen livre de HIV. O RISUG® foi, portanto, considerado um potencial medicamento antirretroviral, mas o estudo ainda precisa de mais confirmação e o mecanismo precisa ser elucidado (Khilwani *et al*, 2020).

Estudos mostraram que o RISUG alcançou azoospermia em todos os homens (1-3 meses após a injeção), e manteve supressão por pelo menos 1 ano. Mais recentemente, um estudo de eficácia III foi concluído em 139 homens, sendo que 133 destes alcançaram a supressão profunda de espermatozoides, com 82,7% deles atingindo azoospermia em 1 mês e 17,3% em 3-6 meses. O efeito colateral mais comumente relatado foi o inchaço escrotal em alguns homens e 48 do total (36,2%) também relataram dor leve na região escrotal e inguinal (que desapareceu dentro de 1 mês). Nenhuma gravidez ocorreu durante o período de acompanhamento de 6 meses (Abbe; Page; Thirumalai, 2020).

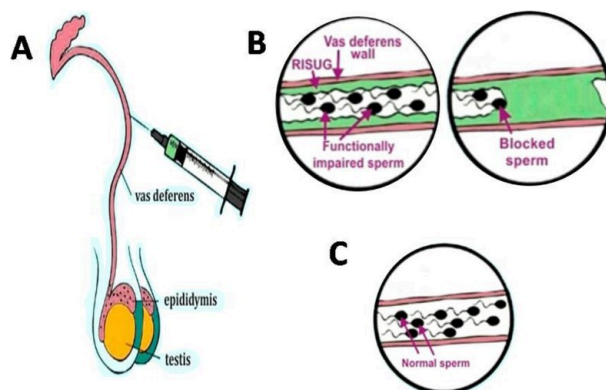


Figura 2- RISUG: modo de ação. (A) Vaso deferente é exposto da região inguinal e RISUG é injetado em ambos os canais deferentes em direção à região distal por uma microseringa. (B) RISUG reveste a parede do canal deferente, bloqueando o movimento dos espermatozoides. (C) Reversão completa obtida após DMSO / NAHCO 3 ser injetado bilateralmente, componente de lavagem do RISUG (Khilwani *et al*, 2020).

O VASALGEL assim como o RISUG, também trata-se de um injeção bilateral no vaso e consequentemente cria uma barreira física para os espermatozoides, porém difere do RISUG em sua forma química. Como estudos em humanos e estudos com relação à reversibilidade deste fármaco ainda não foram realizados, carece de mais dados para mais informações (Thirumalai; Amory, 2021).

Vasalgel, é composto por ácido SMA, proporcionando facilidade de produção e estabilidade a longo prazo. Em um estudo, foi alcançada supressão acentuada de espermatozoides (todos os coelhos atingiram < 1 milhão/ml em aproximadamente 1 mês). Após fazer o processo de reversibilidade (utilizando injeção de bicarbonato de sódio, observaram que embora a concentração de espermatozoides tenha se restabelecido, a morfologia e motilidade dos espermatozoides foi prejudicado. Diante desses acontecimentos, a preocupação com relação à retomada normal desses espermatozoides é uma questão que precisa ser averiguada. Estudos sobre o Vasalgel em humanos ainda não foram realizados (Abbe; Page; Thirumalai, 2020).

Em conformidade com Amory (2016), vale ressaltar que os métodos não hormonais em desenvolvimento parecem promissores em estudos pré-clínicos. A autora assevera que serão necessários, porém, testes extensivos antes que estudos em humanos possam ser realizados a fim de conferir sua eficácia contra a gravidez indesejada. Estes podem ser mais facilmente elaborados de forma oral a preparações de esteróides devido ao rápido metabolismo da testosterona no fígado.

4 - Considerações Finais

A partir da perspectiva de que os anticoncepcionais masculinos são de grande relevância tanto para o crescimento da ciência quanto para a divisão do trabalho no que tange planejamento familiar, esta pesquisa do tipo revisão da literatura, teve por finalidade evidenciar as variedades de opções contraceptivas voltadas ao público masculino que já estão em fase de desenvolvimento e/ou são ainda hipóteses.

Dentre os mencionados no respectivo trabalho, tem-se o RISUG, que está entre um dos mais promissores e mais próximos de ser comercializado. Este, de forma resumida, tem

como ação a vaso oclusão dos canais deferentes, e consequentemente, impede a saída de espermatozoides no semên. Além disso, é importante destacar que este medicamento não é de cunho hormonal, e possui uma durabilidade de até 10 anos, sendo possível a reversibilidade usando uma solução de solvente. Diante desses aspectos, é possível uma maior aceitação do público masculino.

Em contrapartida, devemos levar em conta o mecanismo no qual o fármaco é administrado, que neste caso, o RISUG, é inoculado através de injeção nos canais deferentes, o que pode levar ao inchaço escrotal conforme relatado no presente trabalho.

Mesmo que a mídia afirme que são fármacos que logo teremos disponíveis à venda, pode-se concluir que muitos destes ainda estão em fases iniciais de desenvolvimento ou ainda não entraram em estudos clínicos. Há evidências de que estudos a respeito de contraceptivos masculinos começaram juntamente com os femininos, a partir da década de 60, mas com o sucesso da pílula contraceptiva feminina as pesquisas voltadas para o público masculino foram negligenciadas. Diante disso, podemos concluir que a responsabilidade contraceptiva, em última instância, continua sendo uma responsabilidade e prática feminina. Logo, aproximar o público masculino dessa responsabilidade ainda permanece um desafio.

Agradecimentos

Agradecemos primeiramente a Deus, que nos deu força e coragem para superar todos os desafios. Às nossas famílias, por todo apoio, paciência e compreensão. Aos professores do curso de Biomedicina, que com toda paciência e amor pelo ensino, nos incentivam a sermos pessoas/profissionais melhores.

Referências:

- ABBE, C. R.; PAGE, S. T.; THIRUMALAI, A. Male Contraception. **The Yale Journal of Biology and Medicine** 93 2020, p.603-613. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7513428/?report=reader>. Acesso em agost. 2023.
- AMORY J. K. Male Contraception. **Fertility and sterility** vol. 106,6 2016: 1303-1309. Disponível em :<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5159259/?report=reader> Acesso em agost. 2023.
- THIRUMALAI, A. ; AMORY, J. K. Emerging approaches to male contraception. **Fertil Steril.** 2021 June ; 115(6): 1369–1376.<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.03.047> . Disponível em: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(21\)00252-1/fulltext#%20](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(21)00252-1/fulltext#%20). Acesso set.2023.
- KHILWANI, B.; BADAR, A.; ANSARI, A. S.; LOHIYA, N. K. RISUG® as a male contraceptive: journey from bench to bedside. **Basic and clinical andrology** vol. 30 2. 13 Feb. 2020, doi:10.1186/s12610-020-0099-1 . Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7017607/?report=reader#_ffn_sectitle Acesso nov. 2023
- PEREIRA, G. M. C.; AZIZE, R. L. "O problema é a enorme produção de espermatozoides": concepções de corpo no campo da contracepção masculina. **Saúde Soc. São Paulo**, v.28, n.2, p.147-159, 2019 1. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/sausoc/a/C4mfBT85DZBHWYmXcFvSVKH/?format=pdf&lang=pt>. Acesso agost. 2023.
- SPANIOL, N. D.; PERASSOLO, M. S.; SUYENAGA, E. S. Tópicos relevantes sobre contraceptivos hormonais masculinos. **Revista Eletrônica de Farmácia**, Vol. X (2),58 - 77, 2013. Disponível em: <https://revistas.ufg.br/REF/article/view/19266/14642> Acesso nov. 2023
- CHANG, Z.; QIN, W.; ZHENG, H.; SCHEGG, K.; HAN, L.; LIU, X.; WANG, Y.; WANG, Z.; MCSWIGGIN, H.; PENG, H.; YUAN, S.; WU, J.; WANG, Y.; ZHU, S.; JIANG, Y.; NIE, H.; TANG, Y.; ZHOU, Y.; HITCHCOCK, M, J, M.; TANG, Y.; YAN, W.; Triptonide is a reversible non-hormonal male contraceptive agent in mice and non-human primates. **Nature Communications**, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21517-5> Acesso jun. 2024
- THIRUMALAI, A.; CEPONIS, J.; AMORY, J. K.; SWERDLOFF, R.; SURAMPUDI, V.; LIU, P. Y.; BREMNER, W. J.; HARVEY, E.; BLITHE, D. L.; LEE, M. S.; HULL, L.; WANG, C.; PAGE, S. T.; Effects of 28 Days of Oral Dimethandrolone Undecanoate in Healthy Men: A Prototype Male Pill. **Endocrine Society**, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6306388/?report=printable> Acesso em jun. 2024.
- MERIGGIOLA, M. C.; MARCOVINA, S.; PAULSEN, C. A.; BREMNER, W. J.; Testosterone enanthate at a dose of 200 mg/week decreases HDL-cholesterol levels in healthy men. **International Journal of Andrology**, Volume 18, Issue, 5 p. 237-242. October 1995. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ijan.1995.18.5.237>. Acesso em maio de 2024.
- FARDILHA, M.; WU, W.; MOTA, C.; FIDALGO, S.; SÁ, R.; E SILVA, O. A. C.; E SILVA, E. F. C. Estratégia para identificação de novos alvos terapêuticos para o tratamento da infertilidade masculina e para o desenvolvimento de contraceptivos não hormonais. **Acta Urológica**, 2004. Disponível em: <https://apurologia.pt/wp-content/uploads/2018/11/est-iden-nov.pdf> Acesso em março de 2024.
- NORCROSS, N. R.; GEORGIOU, I.; JOHNSTON, Z. C.; GRUBER, F. S.; SWEDLOW, J. R.; READ, K. D. Male Contraceptive Development. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0223523422006110> Acesso em abril de 2024.

BALBACH, M.; ROSSETTI, T.; FERREIRA, J.; GHANEM, L.; RITAGLIATI, C.; MYER, R. W.; HUNGGIN, D. J.; MIRANDA, C. S. I. C.; MEINK, P. T.; BUCK, J.; LEVIN, L. R. Contraceção masculina sob demanda através da inibição aguda da adenilil ciclase solúvel. **Nature Communications**, 2023. Disponível em: [On-demand male contraception via acute inhibition of soluble adenylyl cyclase | Nature Communications](#). Acesso em abril de 2024.

SILVA, A. A. S.; RAIMUNDO, T. R. F.; MARIANI, N. A. P.; KUSHIMA, H.; AVELLAR, C. W.; BUFFONE, M. G.; LOPES, F. F. P.; MOURA, M.T.; SILVA, E. J. R. Dissecting EPPIN protease inhibitor domains in sperm motility and fertilizing ability: repercussions for male contraceptive development. **Molecular Human Reproduction**, pp. 1–15, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/molehr/gaab066> .Acesso em fevereiro 2024

OUDSHOORN, N. The male pill: a biography of a technology in the making. **Durham: Duke University Press**, 2003. Disponível em: <https://www.dukeupress.edu/the-male-pill> Acesso em maio 2024.