

UNIVERSIDADE DO ESTADO DA BAHIA - CAMPUS I
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA DA VIDA
COLEGIADO DE FARMÁCIA

LUCCA MOISÉS SANTIAGO SILVA

**REVISÃO INTEGRATIVA SOBRE O USO DOS NOVOS ANTICONCEPCIONAIS
PARA PESSOAS COM CORPOS FÁLICOS: REALIDADE E PERSPECTIVAS.**

Salvador
2023

LUCCA MOISÉS SANTIAGO SILVA

**REVISÃO INTEGRATIVA SOBRE O USO DOS NOVOS ANTICONCEPCIONAIS
PARA PESSOAS COM CORPOS FÁLICOS: REALIDADE E PERSPECTIVAS.**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)
apresentado à Universidade do Estado da
Bahia, *Campus* I, Departamento de
Ciências da Vida, Colegiado de Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Aníbal de Freitas
Santos Júnior

Salvador
2023

LUCCA MOISÉS SANTIAGO SILVA

**REVISÃO INTEGRATIVA SOBRE O USO DOS NOVOS ANTICONCEPCIONAIS
PARA PESSOAS COM CORPO FÁLICO: REALIDADE E PERSPECTIVAS.**

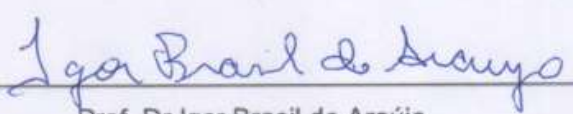
Trabalho de conclusão de curso
apresentado ao curso de graduação em
Farmácia da Universidade do Estado da
Bahia (UNEB), como requisito para a
obtenção do título de bacharel em
Farmácia.

Aprovado em: 13/12/2023

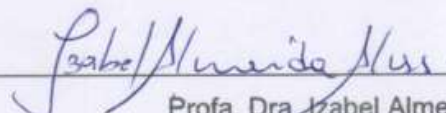
BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Aníbal de Freitas Santos Júnior
Orientador



Prof. Dr. Igor Brasil de Araújo
UNEB



Profa. Dra. Izabel Almeida Alves
UFBA

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, meus santos protetores, orixás e toda energia positiva que sempre busquei e tentei expressar durante toda a minha trajetória.

À minha mãe, Barbara Karine, meu exemplo de vida e dedicação nos estudos e objetivos. Agradeço ao meu pai, Fábio Moisés, que sempre tentou se manter presente e me incentivar nas minhas escolhas e ao meu irmão, João Pedro, que apesar das diferenças e pequenos embates (talvez não tão pequenos), é um dos principais motivos da minha força.

Agradeço também a toda minha família e, em especial, a minha bisa, Lenice Oliveira, que não pôde ver seu bisneto se formar, mas sei que torce por mim onde quer que ela esteja.

A Júnior, meu namorado, por ter sido um grande incentivador, especialmente nessa reta final e início de um novo ciclo. Agradeço também a todos os meus amigos da UNEB, especialmente a Iago, Tailane, Letícia, Valeska, Victor, Erica e Sterllane, por terem sido apoio e companhia durante esses 6 anos de universidade pública.

E por último, mas não menos importantes, aos professores e funcionários da instituição que me ajudaram durante essa trajetória e, em especial, ao meu professor orientador (e amigo) Aníbal de Freitas Júnior, por ter me incentivado e acreditado no meu potencial como discente e pesquisador.

RESUMO

Atualmente, as opções contraceptivas para pessoas com corpos fálicos são os preservativos, a vasectomia e o coito interrompido. Ensaios clínicos e pré-clínicos estão sendo conduzidos para o desenvolvimento de Novos Anticoncepcionais para Pessoas com Corpos Fálicos (NAPCF), sendo esses contraceptivos hormonais ou não-hormonais. O presente estudo tem como objetivo discutir aspectos socioculturais e perspectivas clínicas acerca do uso dos NAPCF, a partir de uma revisão integrativa de referências no recorte temporal dos últimos 10 anos, disponíveis na literatura científica. As bases de dados utilizadas foram: PubMed, Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), portal de periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e na Biblioteca Eletrônica Científica Online (SciELO). Realizou-se duas buscas na base dados, sendo a primeira foi destinada aos aspectos clínicos e a segunda aos aspectos socioculturais envolvendo os NAPCF, da seguinte forma: male AND contraceptive AND clinical; reproductive health AND masculinity AND male contraceptive OR phallic bodies, respectivamente. As variáveis selecionadas para análise dos aspectos clínicos foram: posologia, etapa dos ensaios clínicos, exames laboratoriais, efeitos indesejáveis e interações medicamentosas. Foram selecionados 11 ensaios clínicos para a revisão integrativa dos aspectos clínicos e 4 artigos para a discussão dos aspectos socioculturais. Dos 11 ensaios clínicos selecionados, 8 foram com potenciais contraceptivos hormonais e 3 com contraceptivos não hormonais, sendo 3 deles estudos de fase III. As substâncias testadas nos estudos apresentaram potencial contraceptivo e reversibilidade. Os estudos presentes na abordagem sociocultural mostraram efeitos positivos e promissores na aceitação e no conhecimento contraceptivo orientados pela masculinidade. Os estudos discutidos e revisados destinaram-se a direcionar mais pesquisas futuras que possam suprir suas limitações. Diante dessa temática, o profissional farmacêutico possui um papel importante no acompanhamento clínico desses usuários levando em consideração os aspectos socioculturais, igualdade de gênero e masculinidade.

Palavras-Chave: Contraceptivos hormonais; contraceptivos não hormonais; ensaios clínicos; masculinidade; corpos fálicos.

ABSTRACT

Currently, contraceptive options for individuals with phallic bodies include condoms, vasectomy, and withdrawal method. Clinical and preclinical trials are being conducted for the development of New Contraceptives for Phallic Bodies (NCPB), whether hormonal or non-hormonal. The present study aims to discuss sociocultural aspects and clinical perspectives regarding the use of NCPB, through an integrative review of references in the time frame of the last 10 years, available in the scientific literature. The databases used were PubMed, Virtual Health Library (BVS), Coordination of Improvement of Higher Education Personnel (CAPES) periodicals portal, and Scientific Electronic Library Online (SciELO). Two searches were conducted in the database, the first focused on clinical aspects, and the second on sociocultural aspects involving NCPB, as follows: "male AND contraceptive AND clinical" and "reproductive health AND masculinity AND male contraceptive OR phallic bodies," respectively. The selected variables for the analysis of clinical aspects were dosage, stage of clinical trials, laboratory tests, undesirable effects, and drug interactions. Eleven clinical trials were selected for the integrative review of clinical aspects, and four articles were chosen for the discussion of sociocultural aspects. Of the 11 selected clinical trials, 8 involved potential hormonal contraceptives, and 3 involved non-hormonal contraceptives, with 3 of them being phase III studies. The substances tested in the studies demonstrated contraceptive potential and reversibility. Sociocultural studies showed positive and promising effects on contraceptive acceptance and knowledge guided by masculinity. The discussed and reviewed studies aim to guide further future research that can address their limitations. In light of this theme, the pharmacist plays an important role in the clinical monitoring of these users, taking into account sociocultural aspects, gender equality, and masculinity.

Keywords: Hormonal contraceptives; non-hormonal contraceptives; clinical trials; masculinity; phallic bodies.

LISTA DE SIGLAS/ABREVIATURAS

ALDH1A2	Aldeído desidrogenase 1A2
ATP	Trifosfato de adenosina
BET	Bromodomínio e proteínas Terminal Extra
BRDT	Bromodomínio específica do testículo
BVS	Biblioteca Virtual de Saúde
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil
DHT	Dihidrotestosterona
DMA	Dimetandrolona
DMAU	Undecanoato de Dimetandrolona
DMSO	Dimetilsulfóxido
DSS	Determinantes Sociais da Saúde
EHEG	Escala de Homens com Equidade de Gênero
EPPIN	Inibidor da Protease Epididimal
EUA	Estados Unidos da América
FSH	Hormônio Folículo Estimulante
GEMS	Gender Equitable Men Scale
GnRH	Hormônio Liberador de Gonadotrofina
HPG	Hipotálamo-Hipófise-Gonadal
IM	Intramuscular
IST	Infecções Sexualmente Transmissíveis
LH	Hormônio Luteinizante
MENT	7 α -metil-19-nortestosterona
MFAB	Men's Fertility Attitudes and Behaviors
MNFPA	Normas Masculinas e Aceitação de Planejamento Familiar
MS	Ministério da Saúde
NAPCF	Novos Anticoncepcionais para pessoas com corpos fálicos
NES	Nestorone
NIH	Institutos Nacionais de Saúde
RAR	Receptor de Ácido Retinóico
RISUG	Inibição reversível de esperma sob orientação
RNMS	Raros espermatozoides imóveis

SciELO	Biblioteca Eletrônica Científica Online
SIH	Sistema de Informações hospitalares
SMA	Anidrido Maleico de Estireno
SUS	Sistema Único de Saúde
SSR	Saúde Sexual e Reprodutiva
UNEB	Universidade do Estado da Bahia
11- β MNTDC	11 β -metil-19-nortestosterona17 β -dodecilcarbonato

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - A. Sistema reprodutor masculino. B. Estrutura interna do testículo e relação entre o testículo e o epidídimo.	13
Figura 2 - Estrutura do espermatozóide humano.	15
Figura 3 - Estrutura da testosterona e da Di-hidrotestosterona.	17
Figura 4 - Estrutura do ciclopentanoperidrofenantreno.	18
Figura 5 - Regulação por feedback do eixo hipotálamo-hipófise-testículo.	20
Figura 6 - Número de procedimentos de vasectomia por estado no período de 2008 a 2019.	24
Figura 7 - Mecanismo geral da contracepção hormonal masculina.	27
Figura 8 - Etapas de seleção de artigos para a revisão.	36
Figura 9 - Etapas de seleção de artigos para a revisão, etapa social.	37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Artigos selecionados para revisão, substâncias estudadas e mecanismos de ação. 38-39

Tabela 2 - Variáveis de estudos dos aspectos clínicos dos artigos. 40-44

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
2 OBJETIVOS.....	12
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	13
3.1 Anatomia e fisiologia do sistema reprodutor masculino.....	13
3.2 Estratégia físicas e químicas de contracepção masculina.....	21
3.2.1 Coito interrompido.....	21
3.2.2 Vasectomia.....	22
3.2.3 Preservativos.....	24
3.2.4 Contraceptivos hormonais.....	26
3.2.5 Contraceptivos não hormonais.....	29
3.3 Fatores socioculturais e construções sociais da masculinidade.....	31
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	34
4.1 Estratégias de busca.....	33
4.2 Critérios de inclusão, exclusão e variáveis do estudo	34
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	36
5.1 Abordagem clínica dos NAPCF.....	37
5.2 Abordagem sociocultural dos NAPCF.....	50
6 CONCLUSÕES.....	53
REFERÊNCIAS.....	55

1. INTRODUÇÃO

Atualmente, as principais opções contraceptivas para pessoas com corpos fálcos são os preservativos, ou camisinhas, a vasectomia e o coito interrompido. Estudos clínicos e pré-clínicos estão sendo conduzidos para o desenvolvimento de Novos Anticoncepcionais para Pessoas com Corpos Fálcos (NAPCF), mas o seu uso ainda não é uma realidade no Brasil e no mundo, levando em consideração fatores socioculturais e clínicos. Esses estudos se enquadram em duas categorias, estudos com contraceptivos hormonais e com contraceptivos não-hormonais.

O avanço desses ensaios clínicos é extremamente importante para suprir essa necessidade de métodos contraceptivos para pessoas com corpos fálcos que existe atualmente. O controle da fertilidade e o alcance de uma boa saúde reprodutiva, depende também do acesso a uma ampla gama de métodos eficazes de contracepção. No entanto, a aprovação e a expansão de novas abordagens de métodos contraceptivos tem se limitado apenas aos métodos para corpo vaginal (Sharma *et al.*, 2019; Yuen *et al.*, 2020).

As barreiras para o uso e comercialização dos NAPCF são tanto socioculturais quanto biológicas. Quando se trata do ponto de vista social, os anticoncepcionais para pessoas com corpo vaginal tiveram e têm um maior impacto devido aos grandes encargos físicos e sociais da gravidez não planejada (Yuen *et al.*, 2020). Além disso, o olhar sobre a saúde na perspectiva do público masculino é intensamente influenciado pelas construções sociais da masculinidade ou a chamada masculinidade hegemônica, e quando se trata de saúde reprodutiva os preceitos da masculinidade também se fazem presentes.

O papel da equipe multiprofissional de saúde, especialmente o profissional farmacêutico, diante dessa perspectiva do uso desses novos contraceptivos vai, portanto, além dos conhecimentos técnicos acerca do mecanismo de ação e forma correta de uso desses novos medicamentos. Os desafios que envolvem os NAPCF, exige desses profissionais conhecimentos a respeito de temas como: igualdade e equidade de gênero, masculinidade, religião e identidade e barreiras de gêneros, e a inserção desses conhecimentos na abordagem de cuidado farmacêutico no serviço de atenção farmacêutica, junto à abordagem clínica. Quando se trata de identidade e barreiras de gêneros, a adoção do termo corpo fálco para se referir à esses novos

anticoncepcionais, permite a inclusão da população de mulheres trans e travestis, as quais possuem a estrutura anatomofisiológica de um corpo com pênis e são, portanto, potenciais usuárias dos NAPCF.

O método hormonal de contracepção é realizado com substâncias exógenas que atuam sobre o ciclo de feedback hormonal que ocorre naturalmente, o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HPG), para suprimir a espermatogênese. Já os contraceptivos não hormonais envolve o direcionamento de proteínas que afetam a produção ou a função do espermatozoide e métodos vaso-oclusivos para o bloqueio da passagem de espermatozoides. O número de alvos potenciais dessa categoria é grande e crescente (Abbe *et al.*, 2020; Long *et al.*, 2021). Assim como os contraceptivos para pessoas com corpo vaginal, os NAPCF estão sendo testados por diferentes vias de administração: via oral, parenteral (intramuscular), implantes e géis transdérmicos.

Nos últimos anos, de acordo com as principais bases de dados em saúde, houve um grande aumento no número de ensaios clínicos envolvendo os NAPCF, porém ainda menor quando comparados com os estudos envolvendo os anticoncepcionais para pessoas com corpo vaginal. Além disso, percebe-se que o incentivo ao uso dos contraceptivos para corpos fálicos é muito menor, assim como a participação desse público no planejamento familiar e controle da fertilidade, o que sugere a existência de barreiras socioculturais envolvidas.

Sendo assim, é necessário desenvolver novos anticoncepcionais seguros, eficazes e que atendam aos critérios para a sua aceitação e investigar o seu uso pela população masculina. Dentre esses critérios para aceitação estão: altos padrões de eficácia e segurança, ou seja, com toxicidade e efeitos indesejáveis mínimos ou nulos, alta taxa de reversibilidade e o potencial efeito da droga no controle da fertilidade (Tash *et al.*, 2008).

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Discutir aspectos socioculturais e perspectivas clínicas acerca do uso dos NAPCF, a partir de uma revisão integrativa de referências no recorte temporal dos últimos 10 anos, disponíveis na literatura científica.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Apresentar os aspectos socioculturais que impactam na adesão, difusão e pesquisa acerca dos NAPCF;
- Listar os princípios ativos presentes nos NAPCF e seus respectivos mecanismos de ação;
- Discutir sobre as estratégias clínicas/terapêuticas no uso dos NAPCF.

3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 Anatomia e fisiologia do sistema reprodutor masculino

A Figura 1 mostra as várias partes do sistema reprodutor masculino. A estrutura peniana é composta pela glândula, tecido erétil, a uretra, que perpassa pelo interior dessa estrutura, e o prepúcio, tecido cutâneo que recobre a glândula do pênis. Além do pênis, a anatomia do sistema reprodutor masculino é composta pelo testículo, onde ocorre o processo de formação dos espermatozoides, pelo epidídimo, escroto (tecido cutâneo que recobre essas estruturas), o ducto deferente, a bexiga urinária, a próstata, a vesícula seminal, a glândula bulbouretral e o ducto ejaculatório (Hall *et al.*, 2021).

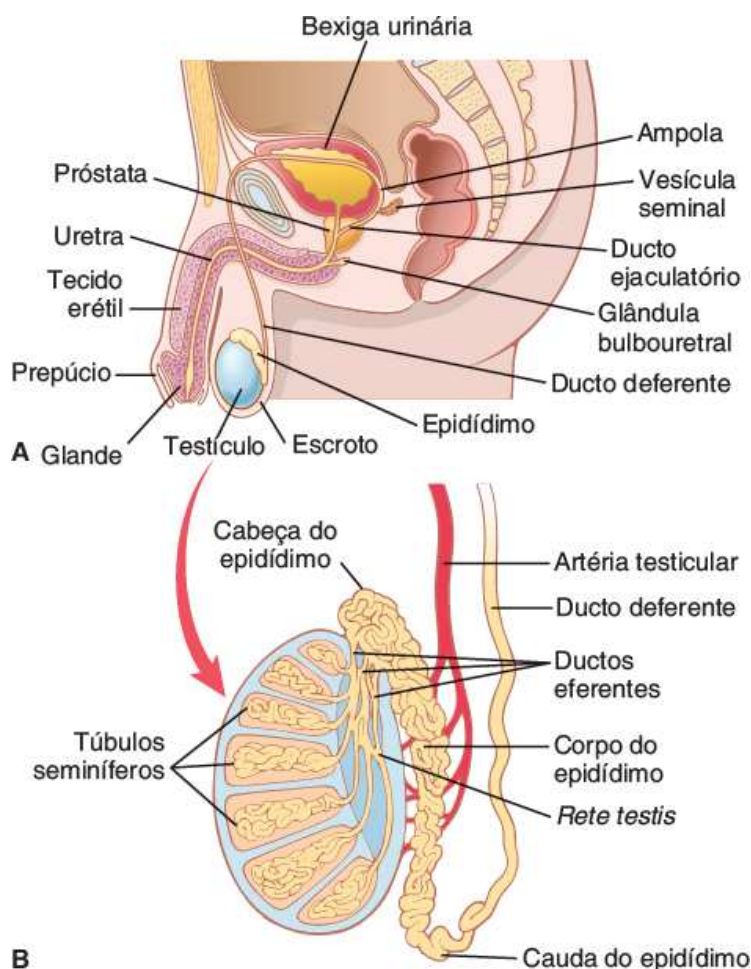


Figura 1 - A. Sistema reprodutor masculino. B. Estrutura interna do testículo e relação entre o testículo e o epidídimo.

Fonte: Hall *et al.*, 2021.

O testículo, cuja estrutura está detalhada na figura 1, é composto por até 900 túbulos seminíferos enrolados, agrupados em cerca de 250 a 300 compartimentos, nos quais os espermatozoides são formados. Entre os túbulos seminíferos existe um tecido intersticial, onde ficam os vasos sanguíneos e as células intersticiais de Leydig produtoras de testosterona. Os espermatozoides são lançados no epidídimo, o qual origina o ducto deferente, para onde são conduzidos. Esse ducto entra no corpo da glândula prostática que recebe o conteúdo das vesículas seminais através do ducto ejaculatório. Esse conteúdo corresponde a um líquido mucoide contendo frutose, ácido cítrico e outras substâncias nutritivas em abundância, bem como grande quantidade de prostaglandinas que influenciam na motilidade e no transporte dos espermatozoides tanto no trato genital masculino quanto no feminino. (Silverthorn, 2017).

A próstata, por sua vez, secreta um líquido fino e leitoso que contém cálcio, íon citrato, íon fosfato, uma enzima de coagulação e uma pró-fibrinolisinase. O líquido prostático possui uma característica ligeiramente alcalina importante para que ocorra a fertilização do óvulo, pois tem o objetivo de neutralizar a acidez do ducto deferente e da secreção vaginal, que atrapalham a motilidade e viabilidade dos espermatozoides. Por fim, os ductos prostáticos recebem o conteúdo da próstata e o conduzem a uretra prostática, último elo de conexão dos testículos com o exterior. A uretra contém muco derivado de um grande número de minúsculas glândulas uretrais, localizadas ao longo de toda a sua extensão, e, em maior quantidade, das glândulas bulbouretrais (glândulas de Cowper) localizadas próximas à origem da uretra (Hall *et al.*, 2021).

O sêmen, o ejaculado durante o ato sexual, é, então, composto pelo líquido liberado pelo ducto deferente e pelos espermatozoides, que correspondem cerca de 10% do total, líquido das vesículas seminais (quase 60%), líquido da próstata (cerca de 30%) e pequenas quantidades de líquido das glândulas mucosas, especialmente das glândulas bulbouretrais. Ao final, o pH médio do sêmen corresponde a cerca de 7,5 (Silverthorn, 2017).

A produção de espermatozoides maduros nos testículos humanos leva aproximadamente 72 dias e recebe o nome de espermatogênese. Ela ocorre nos túbulos seminíferos sob estimulação dos hormônios gonadotróficos da

adeno-hipófise, começa em médias aos 13 anos, após a puberdade, e costumam durar a maior parte da vida. A produção de espermatozoides é contínua e ocorre em quatro fases distintas: (1) uma fase inicial na qual as células-tronco, as espermatogônias, dão origem a espermatócitos diplóides, primários e secundários; (2) uma fase meiótica na qual os espermatócitos dobram seu complemento cromossômico e passam por dois ciclos de divisão celular resultando em espermátides haplóides, ou seja, os espermatócitos tem seus cromossomos divididos nesse processo; (3) espermiogênese, que envolve a condensação nuclear da espermátide e a formação do flagelo (diferenciação à espermatozoide); e (4) espermição, que envolve a liberação dos espermatozoides no lúmen tubular. O armazenamento e a posterior maturação dos espermatozoides ocorrem no epidídimo (Amory *et al.*, 2016).

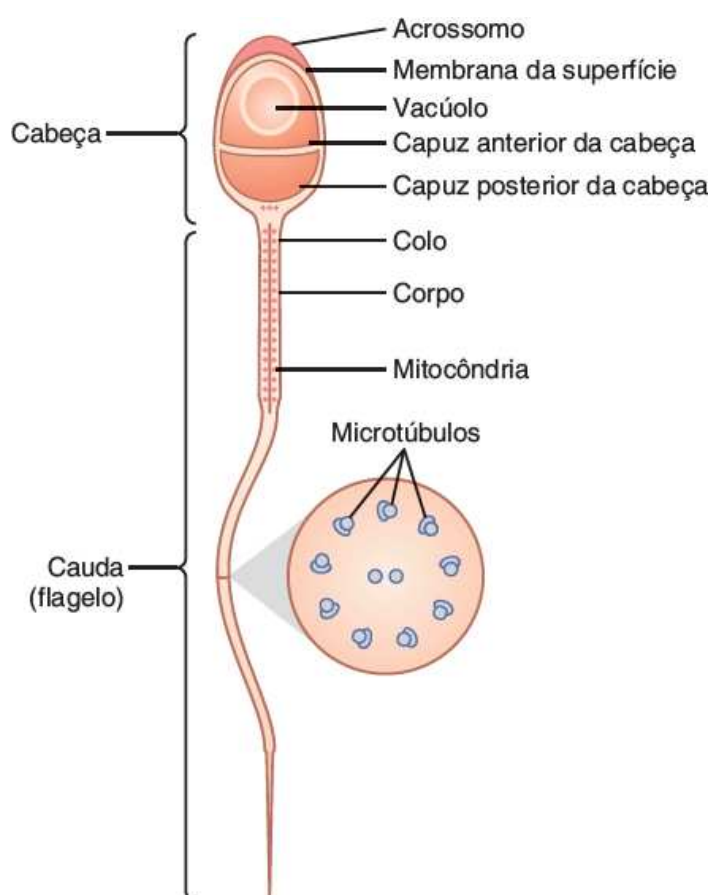


Figura 2 - Estrutura do espermatozoide humano.

Fonte: Hall *et al.*, 2021.

A figura 2 mostra a estrutura dos espermatozóides formados, que é composto por uma cabeça e uma cauda. A cabeça compreende o núcleo condensado da célula, com apenas uma fina camada citoplasmática e a membrana celular em torno de sua superfície. Na parte externa dos dois terços anteriores da cabeça, está um capuz espesso chamado de acrossomo, organela semelhante ao lisossomo, rica em enzimas, como a hialuronidase e potentes enzimas proteolíticas, envolvidas na penetração do espermatozoide no oócito e outros eventos associados com a fertilização. O flagelo, ou cauda, é composto pelo esqueleto central, constituído por microtúbulos, chamados de axonema, envolvido na sua porção proximal por uma bainha contendo numerosas mitocôndrias, também chamdo de porção média ou intermediária (Barrett *et al.*, 2014).

A motilidade dos espermatozóides é fornecida pelo movimento da cauda, o movimento flagelar e a energia para esse processo é fornecida em forma de trifosfato de adenosina (ATP), sintetizado pelas mitocôndrias no corpo da cauda. Os espermatozoides normais se movem em um meio líquido com uma velocidade de 1 a 4 mm/min, o que permite que eles se movam pelo trato genital feminino em busca do óvulo (Hall *et al.*, 2021). O limite inferior de referência do número total de espermatozóides é de 39 milhões por ejaculado e de 15 milhões por mL do ejaculado. A azoospermia corresponde a ausência de espermatozóides no sêmen. Esse termo, no entanto, só pode ser usado quando nenhum espermatozóide for encontrado no sedimento de uma amostra centrifugada (PNCQ, 2018).

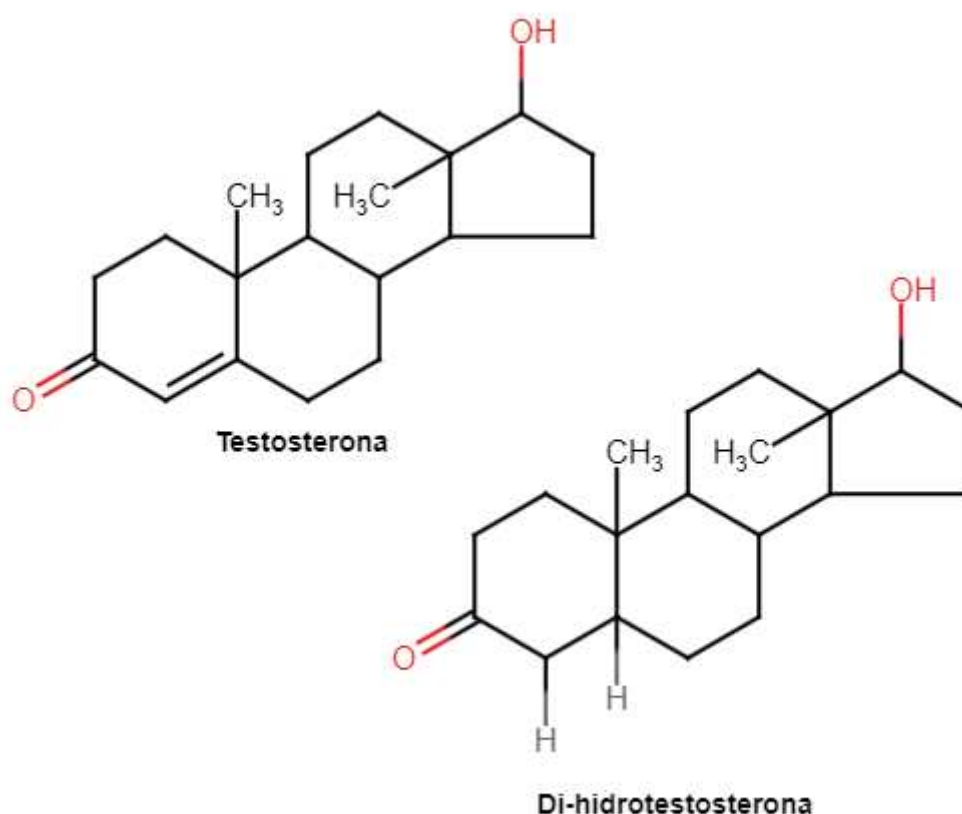


Figura 3 - Estrutura da testosterona e da Di-hidrotestosterona.

Fonte: SKETCH, 2023, adaptado.

A testosterona (figura 3) é um hormônio andrógeno, ou seja, hormônio esteróide que possui efeitos masculinizantes, formado pelas células intersticiais de Leydig. Essas células são praticamente inexistentes nos testículos durante a infância, época em que os testículos quase não secretam testosterona, mas elas são numerosas no recém-nascido do sexo masculino nos primeiros meses de vida e no homem adulto após a puberdade; em ambas as épocas, os testículos secretam uma grande quantidade de testosterona. Esse hormônio é responsável pelas características que diferenciam o corpo masculino. É essencial para o crescimento e para a divisão das células germinativas testiculares, primeiro estágio da formação do espermatozóide (Hall *et al.*, 2021).

Todos os androgênios são compostos esteróides, que são aqueles compostos que apresentam em comum a estrutura química denominada ciclopentanoperidrofenantreno: um núcleo cíclico similar, semelhante ao núcleo do fenantreno (anéis A, B e C), que são ligados a um anel ciclopentano (D) (figura 4).

Tanto nos testículos quanto nas adrenais, os androgênios podem ser sintetizados do colesterol ou diretamente da enzima acetil coenzima A (Silverthorn, 2017).

A maior parte da testosterona que se fixa aos tecidos é convertida dentro das células do tecido em di-hidrotestosterona pela 5α -redutase, especialmente em certas células-alvo, tais como a próstata no adulto e a genitália externa do feto masculino. O DHT se liga ao mesmo receptor intracelular da testosterona. A formação de DHT é uma forma de amplificar a ação da testosterona nos tecidos-alvo. Os humanos possuem duas 5α -redutases que são codificadas por genes diferentes. A 5α -redutase tipo I está presente na pele de todo o corpo e é a enzima dominante no couro cabeludo. A 5α -redutase tipo II está presente na pele da genitália, na próstata e em outros tecidos genitais (Barrett *et al.*, 2014).

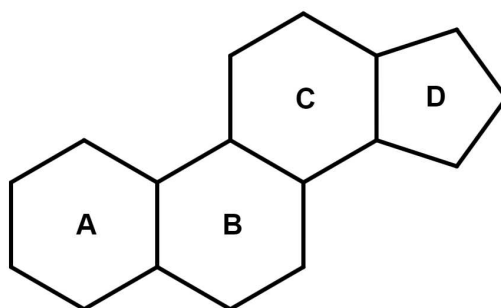


Figura 4 - Estrutura do ciclopentanoperidrofenantreno (desenho).

Fonte: SKETCH, 2023, adaptado.

A figura 5 demonstra a regulação por feedback do eixo HPG nos homens. Esse processo se inicia com a secreção do hormônio liberador de gonadotrofina (LHRH ou GnRH) pelo hipotálamo. Esse hormônio estimula a adeno-hipófise a secretar dois outros hormônios, chamados de hormônios gonadotróficos: hormônio luteinizante (LH) e hormônio foliculoe-stimulante (FSH). O hormônio LH é responsável por estimular as células de Leydig, presentes no testículo, a secretar testosterona, enquanto o FSH estimula, principalmente, a espermatogênese, a partir do estímulo às células de Sertoli que promove a conversão das espermátides em espermatozóides. O GnRH é secretado de forma intermitente por alguns minutos, a cada 1 a 3 horas. A intensidade desse estímulo hormonal é determinada de duas maneiras: pela frequência desses ciclos de secreção e pela quantidade de GnRH liberado em cada ciclo. A secreção de LH pela adeno-hipófise é cíclica, e segue

quase fielmente o padrão de liberação pulsátil do GnRH. Já a secreção de FSH aumenta e diminui apenas ligeiramente a cada flutuação da secreção do GnRH (Silverthorn, 2017).

Diante disso, a testosterona secretada pelos testículos em resposta ao LH, em quantidades suficientes, tem o efeito recíproco de inibir a secreção de LH pela adeno-hipófise (figura 5), uma vez que a testosterona tem um efeito direto no hipotálamo para diminuir a secreção de GnRH. Esse efeito, por sua vez, causa uma redução correspondente na secreção de LH e de FSH pela adeno-hipófise, e a redução no LH diminui a secreção de testosterona pelos testículos. Assim, sempre que a secreção de testosterona fica muito elevada, esse efeito automático chamado de feedback negativo, operando por meio do hipotálamo e da adeno-hipófise, reduz a secreção de testosterona para os níveis de funcionamento desejados. Por outro lado, quando há pequenas quantidades de testosterona, o hipotálamo secreta uma grande quantidade de GnRH e, conseqüentemente, mais LH e FSH é liberado pela adeno-hipófise, aumentando a secreção testicular de testosterona (Hall *et al.*, 2021).

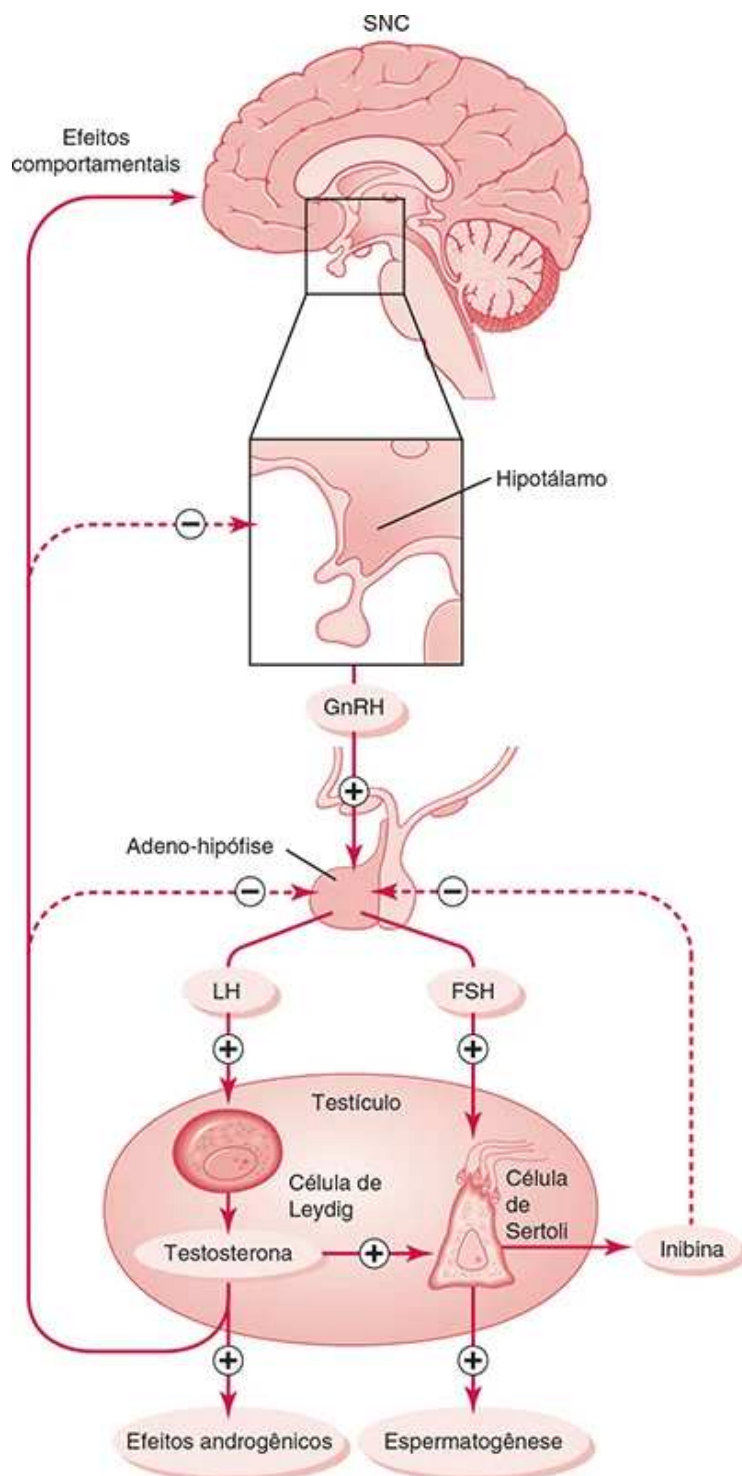


Figura 5 - Regulação por feedback do eixo HPG.

Fonte: Hall *et al.*, 2023.

Os efeitos estimulatórios são representados pelo sinal de adição, e os efeitos inibitórios por feedback negativo, pelo sinal de subtração. FSH: hormônio foliculoestimulante; GnRH: hormônio liberador de gonadotrofina; LH: hormônio luteinizante; SNC: sistema nervoso central.

3.2 Estratégia físicas e químicas de contracepção masculina

3.2.1 Coito interrompido

O coito interrompido é o mais antigo método de planejamento familiar tradicional. Ele consiste na retirada do pênis da vagina antes da ejaculação, mantendo o sêmen afastado da vulva e, conseqüentemente, o esperma fora do corpo vaginal. Esse método é menos eficaz do que muitos outros métodos contraceptivos, com uma probabilidade de gravidez de um ano durante o uso de 20%, enquanto a taxa de falha típica de um ano para a contracepção oral é de 7%. (Brasil, 2007; Yildiz; Ozkan, 2020).

Um estudo realizado na Turquia, com 55 homens e 55 mulheres concluiu que o coito interrompido é um método com altas taxas de falha e sua eficácia depende da vontade e capacidade de homens e mulheres em realizar da forma correta todas as vezes. O risco de gravidez é maior quando o não se retira o pênis da vagina antes de ejacular em cada relação sexual, no entanto, mesmo que essa retirada seja realizada perfeitamente em cada ato, o risco de gravidez ainda existe já que o fluido pré-ejaculatório contém esperma (Brasil, 2007; Yildiz; Ozkan, 2020).

Ainda que possua uma menor eficácia quando comparado aos outros métodos contraceptivos, o coito interrompido oferece algumas vantagens, como por exemplo, a acessibilidade relacionada a ausência de custo, apesar dos preservativos serem distribuídos gratuitamente pelo SUS no Brasil. Além disso, existem as preocupações com os efeitos colaterais e os riscos à saúde dos métodos modernos de contracepção femininos, o que constitui uma grande barreira ao uso desse tipo de contracepção, quando não há a oposição ao seu uso devido a crenças religiosas ou culturais. Por fim, embora alguns descrevam a redução do prazer sexual por exigir que haja a retirada antes da ejaculação, outros encaram a retirada como mais prazerosa do que experimentar a perda de sensações com o preservativo (Nguyen *et al.*, 2020).

3.2.2 Vasectomia

A vasectomia é uma forma permanente de contracepção para pessoas com corpos fálicos que consiste em um processo cirúrgico em que ocorre a punctura ou pequena incisão no escroto e o corte ou bloqueio dos túbulos deferentes que

conduzem os espermatozóides. O sêmem ainda é ejaculado, porém não deve ter a capacidade de provocar a gravidez (Brasil, 2007).

De acordo com o artigo 10 da lei nº 14.443 (2022), somente é permitida a esterilização voluntária nas seguintes situações: em homens e mulheres com capacidade civil plena e maiores de 21 (vinte e um) anos de idade ou, pelo menos, com 2 (dois) filhos vivos, desde que observado o prazo mínimo de 60 (sessenta) dias entre a manifestação da vontade e o ato cirúrgico, ou quando apresenta risco à vida ou à saúde da mulher ou do futuro conceito, testemunhado em relatório escrito e assinado por dois médicos.

A vasectomia é considerada permanente, ou seja, irreversível, uma vez que a sua reversão é complexa, de custo proibitivo e a fertilidade não é garantida. O preditor mais forte para querer uma reversão de vasectomia é a idade inferior a 30 anos dos pacientes no momento do procedimento (Dassow *et al.*, 2006; Yuen *et al.*, 2020).

As técnicas cirúrgicas utilizadas para a vasectomia podem ser realizadas em caráter ambulatorial, com anestesia local. Existem duas principais técnicas utilizadas: a técnica convencional e a técnica sem bisturi. A técnica sem bisturi é um procedimento mínimamente invasivo, no qual o ducto deferente é isolado com uma pinça fixadora e trazido ao orifício da punção feita previamente com uma agulha. Com o deferente isolado, remove-se 1 cm dele e efetua a ligadura das extremidades, de acordo com a preferência do cirurgião. Já na técnica convencional ocorre a incisão da pele com bisturi e, então, o ducto é isolado (Lopes, 2011).

A segunda etapa desses procedimentos, ou seja, a oclusão dos vasos deferentes, ou ligadura das extremidades, pode ser realizada de diferentes formas e não possui uma padronização. As diferentes técnicas recomendadas são: a ligadura dos cotos com fio absorvível associada à ressecção ou excisão de um segmento do vaso; a ligadura associada com interposição das fâscias; o uso de cliques metálicos; a simples eletrocauterização da luz deferental e a cauterização associada à interposição das fâscias. Um grande estudo randomizado que incluiu pacientes em sete países observou falha na vasectomia (isto é, espermatozoides vivos presentes 24 semanas após o procedimento) em 12,7% dos homens que receberam ligadura de sutura e excisão do segmento do caso (Dassow *et al.*, 2006; Lopes, 2011).

A vasectomia não produz esterilidade imediata, pois, por um determinado período de tempo, todos os pacientes têm espermatozóides móveis no ejaculado após a vasectomia. Sendo assim, outros métodos de contracepção devem ser utilizados até que a azoospermia ou raros espermatozoides imóveis (RNMS, ≤ 100.000 espermatozóides imóveis/mL) sejam alcançados. O tempo desde a vasectomia até a azoospermia ou RNMS pode variar de semanas a meses, dependendo de alguns fatores como: frequência de ejaculação, idade do paciente, técnica cirúrgica e variações na anatomia das ampolas vasais e/ou vesículas seminais. O exame de análise do sêmen pós vasectomia (espermograma) mostrando azoospermia ou RNMS é necessário para que o cirurgião possa dizer ao paciente se ele pode confiar em sua vasectomia para contracepção (AUA, 2015).

A vasectomia não oferece nenhum efeito adverso, benefícios ou riscos à saúde conhecidos, porém o procedimento pode trazer algumas complicações incomuns a raras como: dor aguda no escroto ou no testículo que pode durar por meses ou anos, outras incomuns a muito raras como: infecção no local da incisão, muito rara na técnica sem bisturi, e outra complicação rara que é o sangramento sob a pele, podendo provocar edema ou equimose (Brasil, 2007).

Por se tratar de uma mudança permanente no estado de fertilidade do paciente, uma discussão pré-operatória cuidadosa é importante para garantir expectativas adequadas em relação às consequências pré-operatórias, operatórias e pós-operatórias da escolha da vasectomia. O exame físico no momento da consulta pré-operatória presencial é altamente desejável, pois pode identificar patologia genital, como tumor testicular ou testículo retido, o que contra-indicaria a vasectomia bilateral. Além disso, o exame físico pode identificar pacientes que não são bons candidatos à anestesia local devido à sensibilidade escrotal incomum, ou outro impeditivo como a dificuldade de palpar os ductos devido à ansiedade e desconforto do paciente (AUA, 2015).

Tomando como base o período de 2009 a 2018, o estudo realizado por Santos *et al.* (2020), a partir da coleta de informações em base de dados disponibilizada pelo Sistema de Informações Hospitalares (SIH) do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil (DATASUS), traz o número de procedimentos de vasectomia na atenção pública à saúde por estado (figura 6). Em um período de 10 anos foram realizadas um total de 271.142 vasectomias no Brasil

pelo sistema público de saúde. A diferença do número de procedimentos por região é evidente, sendo a região norte com um menor número de vasectomia realizadas, especialmente o estado do Amapá (8 procedimentos). Esses número podem estar atribuídos à densidade demográfica da região, porém, há a possibilidade de casos de subnotificação, principalmente na zona rural da região norte, onde possui uma menor cobertura.

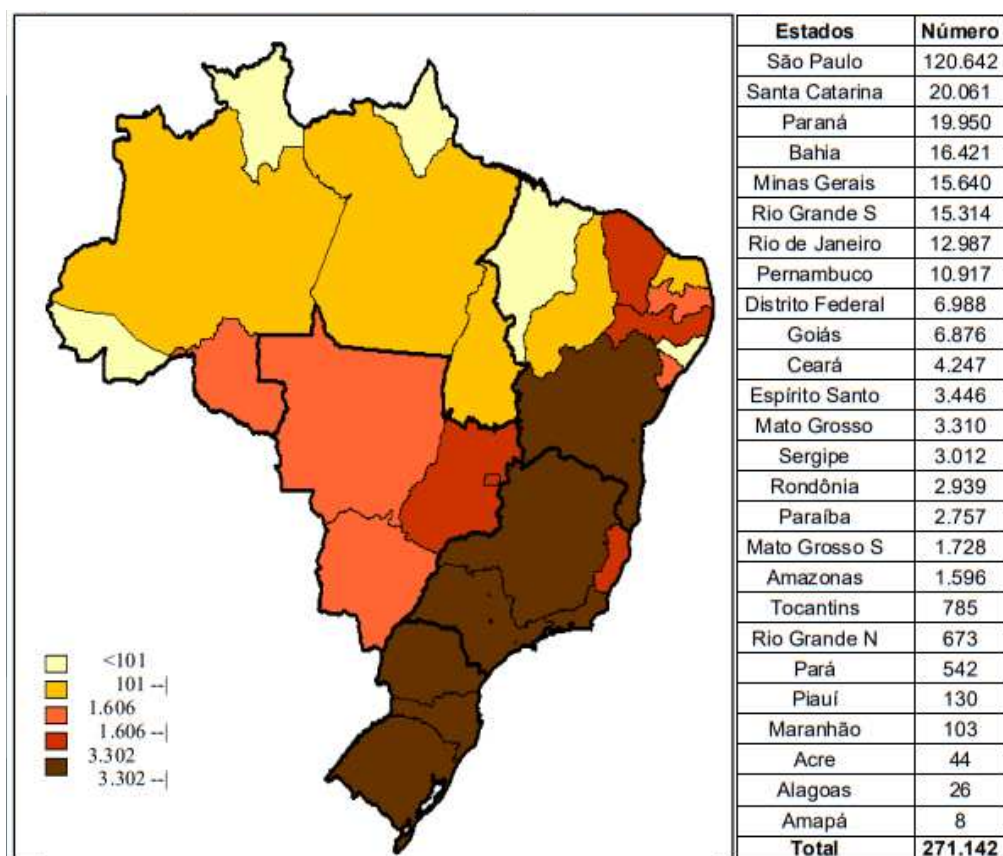


Figura 6 - Número de procedimentos de vasectomia por estado no período de 2008 a 2019 (mapa).

Fonte: Santos *et al.*, 2020.

Nos últimos 5 anos, entre 2019 e março de 2023, segundo informações do Ministério da Saúde (MS) e SIH do SUS, foram realizadas um total de 155.314 vasectomias e 157.938 laqueaduras tubárias (procedimento de esterilização feminina). O valor total gasto por mês, em média, ultrapassa 2 milhões de reais, nos últimos 5 anos o valor total corresponde a mais de 62 milhões de reais. Esses números demonstram uma tendência ao crescimento desse método de esterilização masculina, porém ainda em menor número quando comparado ao procedimento cirúrgico de esterilização feminina.

3.2.3 Preservativos

O preservativo para corpos fálcos é o único método contraceptivo que protege tanto contra a gravidez quanto contra as infecções sexualmente transmissíveis (IST), sendo apresentados como capas, revestimentos ou envoltórios que são colocadas no pênis ereto. São popularmente conhecidos como camisinhas e muitos nomes comerciais (marcas) diferentes. A maioria é feita de borracha de látex fina e são oferecidos em mais de um tamanho. Esses preservativos atuam como uma barreira que recobre o pênis durante o ato sexual e mantém os espermatozoides fora da vagina, prevenindo a gravidez. Também impedem que infecções existentes no sêmen, no pênis ou na vagina sejam contraídas pelo outro parceiro (Brasil, 2002; Brasil, 2007).

Dentre as formas de contracepção para pessoas com corpos fálcos disponíveis, os preservativos estão descritos como um dos métodos menos eficazes de prevenção da gravidez. Apresentam uma taxa estimada de 13% de falha, em uso regular, com base em dados populacionais dos Estados Unidos da América (EUA) (Yuen *et al.*, 2020).

De acordo com Borges *et al.* (2021), o uso do preservativo para corpo fálco por adolescentes homens na última relação sexual representa 71,7%. Essa porcentagem foi dada com base em uma amostra de 12.215 adolescentes entre 12 e 17 anos de cidades brasileiras com mais de 100.000 habitantes.

A máxima eficácia dos preservativos depende do uso correto em cada relação sexual. O risco de gravidez ou IST é maior quando não se utilizam os preservativos em todas as relações sexuais. Não existe nenhum efeito adverso conhecido com o uso dos preservativos, no entanto, em casos raros, uma reação alérgica aguda ao látex pode ocorrer (urticária ou erupção em boa parte do corpo, tontura, dificuldade para respirar ou perda de consciência durante ou após o uso do preservativo). Nessas situações, a escolha de outro método contraceptivo, como os preservativos para corpo vaginal, ou preservativos para corpos fálcos de plástico ou poliuretano, são recomendadas (Brasil, 2007; Dominiak *et al.*, 2021).

Existem cinco passos básicos no uso de um preservativo para corpos fálcos. Deve ser utilizado um preservativo novo a cada ato sexual, observar a data de validade (em geral, varia entre três a cinco anos de acordo com o fabricante) e ter

cuidado para não utilizar unhas, dentes no momento de abrir, ou algo que possa danificar o preservativo (1); em seguida, o preservativo deve ser colocado na ponta do pênis ereto, com o lado enrolado para fora antes de qualquer contato genital, oral ou anal (2); o preservativo deve ser desenrolado, com facilidade, totalmente até a base do pênis ereto (3); logo após a ejaculação, retira-se o pênis, ainda ereto, deslizando o preservativo com cuidado para não “respingar” o sêmen (4); e por fim o preservativo é enbrulhado e descartado. Para evitar o vazamento do material ejaculado, dá-se um nó na ponta do preservativo (5) (Brasil, 2007).

No Brasil, os preservativos para corpos fálicos (“camisinhas”), são distribuídos gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e pela Secretaria de Saúde dos estados. O valor da unidade desses preservativos, de acordo com o comprasnet Bahia, corresponde a 0,75 centavos (Brasil, 2023).

3.2.4 Contraceptivos hormonais

A contracepção hormonal para pessoas com corpos fálicos interrompe o ciclo de feedback hormonal que ocorre naturalmente no eixo HPG, para suprimir a espermatogênese (processo descrito na seção 7.1). Uma alta concentração de testosterona intratesticular (aproximadamente 100 vezes a do sangue) é necessária para manter a espermatogênese normal, enquanto a testosterona circulante inibe a liberação da secreção de GnRH, LH e FSH. A contracepção hormonal para pessoas com corpos fálicos interrompe o eixo HPG (figura 7). A testosterona exógena, sozinha ou com um progestágeno, suprime a produção de GnRH, LH e FSH, levando à supressão da produção de testosterona testicular e, conseqüentemente, da espermatogênese. Há uma diminuição acentuada da contagem de espermatozoides devido essa supressão, na maioria dos indivíduos, ocorre após 3 a 4 meses de administração de testosterona e retorna aos níveis pré-exposição 3 a 6 meses após a interrupção da administração de testosterona (Amory *et al.*, 2016).

Quando o progestágeno é associado à testosterona exógena, aumenta-se a rapidez e a extensão da supressão da liberação de FSH e LH e ainda pode ter efeitos testiculares inibitórios diretos adicionais. As funções androgênicas, como massa muscular e libido são mantidas, uma vez que, enquanto a testosterona intratesticular é reduzida, o andrógeno exógeno no anticoncepcional liga-se aos receptores androgênicos no cérebro e nos tecidos periféricos não gonadais,

mantendo essas funções. A espermatogênese suprimida eventualmente resulta em ausência reversível e muitas vezes completa de espermatozoides no ejaculado (Abbe *et al.*, 2020).

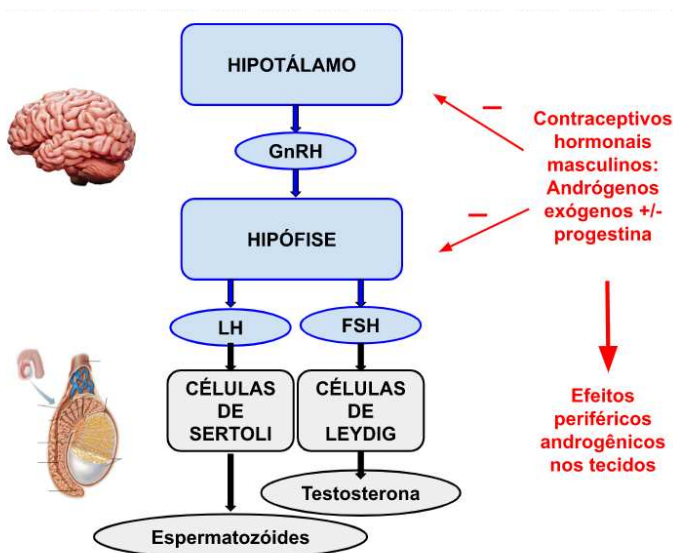


Figura 7 - Mecanismo geral da contracepção hormonal para pessoas com corpos fálicos (esquema).

FSH: hormônio foliculoestimulante; GnRH: hormônio liberador de gonadotrofina; LH: hormônio luteinizante.

Fonte: Abbe *et al.*, 2020, adaptado.

Várias combinações de agentes hormonais e métodos de entrega hormonal têm sido usados em ensaios clínicos dos NAPCF, incluindo formulações injetáveis, géis transdérmicos, implantes e formulações orais. A seguir são demonstrados alguns desenvolvimentos recentes em estudos de eficácia dos contraceptivos hormonais para pessoas com corpos fálicos. Uma das alternativas em estudos são os andrógenos utilizados de forma isolada. A administração de testosterona não esterificada por via oral ou parenteral é ineficaz porque é rapidamente degradada pelo fígado. Diante disso, usa-se ésteres de testosterona injetáveis de ação mais prolongada, como o enantato de testosterona, administrado por injeção intramuscular (IM) (Amory *et al.*, 2016).

Trata-se de um éster de testosterona de cadeia longa metabolizado em testosterona via clivagem éster do grupo enantato utilizado para o tratamento do hipogonadismo masculino (deficiência de testosterona confirmada clinicamente). Essa substância teve a sua aprovação para ensaios clínicos desde a década de

1970 pelos Institutos Nacionais de Saúde (NIH). Outra substância utilizada é o undecanoato de testosterona, éster de testosterona metabolizado em testosterona via clivagem do éster do grupo undecanoato também indicado para o hipogonadismo masculino. Essa testosterona possui uma ação mais longa, sua formulação IM visa reduzir a frequência das injeções (para injeções mensais em vez de semanais) (Medescape, 2023; Yuen *et al.*, 2020).

Outra alternativa é a adição de um progestágeno, como a progestina (acetato de medroxiprogesterona), ao andrógeno externo. Essa adição auxilia na supressão da espermatogênese na maioria dos homens e também permite a dosagem fisiológica do andrógeno, reduzindo potenciais efeitos androgênicos adversos (Abbe *et al.*, 2020).

Os antagonistas de GnRH são alternativas para contracepção hormonal para pessoas com corpos fálicos que atuam suprimindo os níveis circulantes de FSH e LH em homens por se ligarem aos receptores de GnRH na hipófise de forma competitiva. Esses podem ser adjuvantes de NAPCF baseados em andrógenos e/ou progestágenos. Alguns desses antagonistas em estudo são: os peptídeos curtos, como o Nal-Glu e a acilina, e o cetorelix (associado com 19-nortestosterona). Existem estudos que avaliam a adição de inibidores da 5 α -redutase do tipo II (finasterida) e inibidores duplo da 5 α -redutase tipos I e II (dutasterida) aos contraceptivos hormonais para supressão de LH, uma vez que, existe a possibilidade e que a dihidrotestosterona (DHT) possa contribuir para a ação androgênica dentro do testículo e, assim, apoiar algum grau de espermatogênese residual. Sugere-se que a dutasterida, por inibir ambas as isoenzimas da 5 α -redutase, pode fornecer uma retirada mais completa de DHT do testículo, resultando em maior comprometimento da espermatogênese (Matthiesson *et al.*, 2005).

Desenvolvimentos recentes na contracepção hormonal para pessoas com corpos fálicos buscam a identificação de uma formulação oral segura e eficaz de testosterona ou um agonista de testosterona, como alternativa às injeções ou implantes hormonais. Existem dois novos andrógenos com esse potencial, o undecanoato de dimetandrolona (DMAU) e a 11 β -metil-19-nortestosterona-17 β -dodecilcarbonato (11- β MNTDC). O DMAU é um potencial contraceptivo para pessoas com corpos fálicos oral e injetável. Trata-se de

um pró-fármaco, convertido no fármaco ativo, dimetandrolona (DMA), que pode se ligar aos receptores de androgênio e progesterona inibindo a sua liberação, sendo assim um potencial contraceptivo hormonal de agente único. O DMAU requer administração concomitante de alimentos para absorção oral, e doses orais diárias. Assim como o DMAU, o 11- β MNTDC é um candidato a contraceptivo oral que pode se ligar aos receptores de andrógeno e progesterona (Abbe *et al.*, 2020).

Outras duas alternativas de contracepção hormonal em estudo são: a 7 α -metil-19-nortestosterona (MENT), um andrógeno sintético alta potência androgênica estudado como implante subdérmico; e o gel de testosterona mais Nestorone, que envolve aplicações diárias de uma formulação transdérmica combinada, um gel contendo testosterona e o progestágeno Nestorone® (NES), com ação de supressão de gonadotrofinas (Long *et al.*, 2021).

Um estudo de 2018 que modelou o impacto potencial desses novos métodos contraceptivos na prevenção de gravidezes indesejadas nos EUA, África do Sul e Nigéria, indicou que a contracepção masculina pode reduzir gestações indesejadas em 3,5-5% nos EUA e em >30% no mundo em desenvolvimento (Dorman *et al.*, 2018).

3.2.5 Contraceptivos não hormonais

Por não resultarem em alterações hormonais para o indivíduo, os contraceptivos não hormonais provocam potencialmente menos efeitos colaterais sistêmicos. Vários candidatos não hormonais estão em desenvolvimento e muitos atingiram o desenvolvimento pré-clínico, mostrando-se promissores em modelos de roedores. No entanto, os alvos específicos do esperma são difíceis de identificar e não podem ser traduzidos de modelos de roedores para testes em humanos. Os mecanismos de ação desses contraceptivos abrange moléculas não hormonais necessárias para a maturação do esperma, inibição da maquinaria especializada da motilidade espermática e prevenção do transporte do esperma para o ejaculado pela oclusão reversível dos vasos deferentes (Abbe *et al.*, 2020).

Dentre os métodos vaso-oclusivos, existem estudos com a “reversible Inhibition of Sperm under Guidance (RISUG)”, inibição reversível de esperma sob orientação e o Vasalgel. Esses são os únicos métodos contraceptivos não hormonais que alcançaram ensaios clínicos em humanos. Sua ação baseia-se na

criação de um bloqueio físico temporário no lúmen do ducto deferente, impedindo a passagem dos espermatozóides, que pode ser revertido pela introdução de dimetil sulfóxido (DMSO) no mesmo espaço (Amory *et al.*, 2016).

O RISUG é uma injeção bilateral no lúmen dos vasos (ductos deferentes) que está sob investigação na Índia há quase três décadas. Para esse método, utiliza-se um anidrido maleico de estireno (SMA) para obstruir temporariamente os vasos deferentes, criando uma barreira física à passagem do espermatozoide, altera o pH local, e consequentemente, a morfologia do espermatozoide, o que compromete a capacidade de fertilização dos espermatozóides. O vasalgel também é uma injeção bilateral no lúmen dos vasos que cria uma barreira física ao espermatozoide, no entanto utiliza-se ácido SMA, que ao contrário do SMA, não hidrolisa em soluções aquosas. Isso lhe confere as vantagens de facilidade de produção e estabilidade a longo prazo (Long *et al.*, 2021).

Existem outras substâncias candidatas à contracepção não hormonal masculina. A adjudina, um derivado da lonidamida (agente anti espermatogênico), por exemplo, interrompe as junções das espermatídes das células de Sertoli e o citoesqueleto das células de Sertoli, resultando na perda de espermatídes, espermição prematura e infertilidade. Além da adjudina, outros derivados do ácido indazol carboxílico como o Gamendazol e o H2-gamendazol, possuem potencial anticoncepcional. O inibidor da protease epididimal (EPPIN) é uma proteína de superfície específica do espermatozoide, é também uma alternativa anticoncepcional não hormonal em estudo. Estudos em primatas demonstraram que os anticorpos ligados a EPPIN prejudicam a motilidade do espermatozoide levando à infertilidade induzida (Amory *et al.*, 2016).

A proteína bromodomínio específica do testículo (BRDT), uma proteína pertencente à família bromodomínio e proteínas terminal extra (BET), sendo esta, é um outro potencial alvo não hormonal. Essa proteína tem um papel fundamental na remodelação da cromatina durante a espermatogênese. Um estudo mostrou que JQ1, um inibidor de molécula pequena de BRDT, foi capaz de atravessar a barreira hematotesticular e causar atividade contraceptiva completa e reversível em camundongos machos. No entanto, a JQ1 teve ligação fora do alvo a outras proteínas BRD (Long *et al.*, 2021).

Outro alvo com potencial anticoncepcional é a vitamina A (retinol) e seus metabólitos. A vitamina A e seu metabólito ativo, o ácido retinóico, são necessários na puberdade para o início da espermatogênese e para a manutenção da espermatogênese em adultos. Esse metabólito atua ligando-se aos receptores de ácido retinóico (RAR) para regular os genes necessários para a manutenção da espermatogênese normal. Estudos sugerem que a administração de antagonistas RAR pode funcionar para inibir a espermatogênese, o BMS-189453 é um antagonista do receptor de ácido retinóico oralmente ativo assim como o WIN 18.446, que inibe a biossíntese do ácido retinóico testicular, no entanto o desenvolvimento deste último foi abandonado devido efeitos adversos graves. Além desses, estudos estão em andamento para o desenvolvimento de um inibidor específico e biodisponível da aldeído desidrogenase 1A2 (ALDH1A2), enzima que pode ser um alvo específico e eficaz na via de biossíntese do ácido retinóico. (ABBE *et al.*, 2020; Amory *et al.*, 2016).

3.3 Fatores socioculturais e construções da masculinidade

Existem diferenças entre a saúde dos homens e mulheres que vão além das questões biológicas. O olhar sobre a saúde é também afetado pelos Determinantes Sociais da Saúde (DSS), como gênero, etnia, classe social, orientação sexual, e ainda as construções sociais das masculinidades ou a chamada, masculinidade hegemônica (Keijzer *et al.*, 2022).

O conceito da masculinidade hegemônica refere-se a um conjunto de crenças, expectativas, ações e práticas incorporadas, como autossuficiência, domínio, invulnerabilidade autopercebida ou controle emocional. Atributos esses considerados essenciais para o homem em determinadas culturas. Todos esses padrões pré estabelecidos acabam contribuindo para experiências de discriminação, marginalização, estresse e de problemas de saúde experienciados por esse grupo devido a menor probabilidade de procurar ajuda ou “conversar” (Heise *et al.*, 2019; Connell *et al.*, 2005).

Existe uma teoria envolvendo a masculinidade que recebe o nome de teoria construcionista da masculinidade de Courtenay (2000). Essa teoria postula que o pensamento sobre o que significa ser homem é construído de forma local e regional,

e podem mudar, sendo assim, pode ser alvo de intervenções para melhorar a equidade de gênero e a saúde. Courtenay acredita que os homens organizam as suas crenças e ações com referência à forma como eles percebem que os homens deveriam ser, e essas crenças e ações, influenciados pela masculinidade hegemônica, podem impactar negativamente a sua própria saúde e a dos seus parceiros.

Quando se trata dos serviços de Saúde Sexual e Reprodutiva (SSR), as construções sociais da masculinidade também têm um efeito significativo, uma vez que o acesso de adolescentes homens a esses serviços é limitado e historicamente conceituado como um pedido de mulheres. Esse grupo foi submetido a diversos preceitos culturais como viver sua sexualidade de acordo com as crenças da masculinidade hegemônica, que envolve a socialização e o costume masculino de pouco cuidado com sua própria saúde, a vinculação da saúde principalmente a episódios de emergência, pouco conhecimento e reconhecimento de informações necessárias sobre SSR, a escassa capacitação de profissionais da saúde para a atenção de homens jovens, a sexualidade vinculada a um maior número de parceiras sexuais, a influência do álcool ou das drogas e a restrição do uso de preservativos (Obach *et al.*, 2018).

Essas questões sociais que envolvem a masculinidade hegemônica acabam refletindo também nos números sobre saúde reprodutiva e gravidez não planejada. Ainda que exista uma variedade de métodos contraceptivos disponíveis para mulheres, além dos preservativos para corpos fálicos e a vasectomia, estima-se que 44% das gestações não sejam intencionais em todo o mundo. Por consequência, grande parte dessas gestações acabam terminando em aborto e procedimentos médicos evitáveis (Abbe *et al.*, 2020).

Dentre os diversos métodos de contracepção para pessoas com corpos vaginados, de acordo com a experiência dos entrevistados em um estudo de 2005 realizado por Heinemann *et al.* (2005), a contracepção oral é a mais utilizada (66,4%), enquanto o aborto é um dos menos utilizados (6,8%). A contracepção oral foi mais amplamente utilizada na Europa e na América do Norte. A vasectomia era relativamente comum nos EUA, Espanha e Alemanha, no entanto, fortes objeções à vasectomia como método de controle da fertilidade foram relatadas por aproximadamente dois terços ou mais de todos os entrevistados na França, Suécia,

Argentina e Indonésia. Esses números sugerem a carência de métodos contraceptivos para pessoas com corpos fálicos e, principalmente, a carência do aconselhamento ao uso de métodos contraceptivos disponíveis e, conseqüentemente, a participação do público masculino no controle da fertilidade e na saúde reprodutiva, podendo estar também atrelado aos princípios da masculinidade hegemônica.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Estratégias de busca

Foi realizada uma revisão integrativa para investigar a realidade e as perspectivas a respeito do uso dos NAPCF. As bases de dados utilizadas para a busca dos estudos foram: PubMed, Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), portal de periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e na Biblioteca Eletrônica Científica Online (SciELO).

Realizou-se duas buscas na base de dados citadas, a primeira foi destinada aos aspectos clínicos desta revisão tendo como base os objetivos específicos 2 (dois) e 3 (três). Para essa primeira busca foram utilizados os descritores em inglês, utilizando como ferramenta o operador booleano “AND”. A busca foi realizada da seguinte forma: male AND contraceptive AND clinical, em todas as bases de dados selecionadas.

Na base de dados PubMed foi utilizado o filtro “clinical trial”, na base de dados BVS, os filtros “anticoncepção” e “ensaio clínico controlado”, no portal de periódicos da CAPES aplicou-se os filtros: “recurso on-line” e “clinical trials”, e, por último, na base de dados SciELO não se utilizou nenhum filtro, apenas a pesquisa com os descritores. Esses filtros foram utilizados com o intuito de restringir a busca aos aspectos clínicos desta revisão. A segunda busca foi destinada aos aspectos socioculturais e simbólicos da construção da masculinidade. Os descritores utilizados foram: reproductive health AND masculinity AND male contraceptive OR phallic bodies e aplicou-se os filtros “contraception”, “masculinity”, “male” e “artigos”. O CAPES periódicos foi utilizado para essa busca por ser uma base de busca mais ampla. Foi proposta uma abordagem narrativa para ampliar a discussão da temática, referente aos NAPCF.

4.2 Critérios de inclusão, exclusão e variáveis do estudo

Após a busca na literatura, os artigos para esta revisão integrativa foram selecionados com base em alguns critérios de inclusão e exclusão utilizando um fluxograma. Inicialmente foi feita uma primeira seleção a partir da leitura dos títulos e resumos, sendo selecionados apenas os estudos que abordem sobre os NAPCF.

Critérios de inclusão: textos disponíveis na íntegra e de forma gratuita; público elegível para o uso de anticoncepcionais em estudo; apenas ensaios clínicos e estudos de caso para abordagem clínica e pesquisas epidemiológicas e qualitativas para a abordagem sociocultural e, por fim, estudos dos últimos 10 anos, para a busca destinada aos aspectos clínicos com o intuito de priorizar pesquisas mais recentes a respeito desses novos anticoncepcionais, tentando abranger também os estudos com os anticoncepcionais não hormonais, os quais apresentam menos avanço quando comparados aos não hormonais. E estudos dos últimos 5 anos, para a busca destinada aos aspectos sociais, com o intuito de incluir estudos mais recentes que conversem com as novas alternativas de contracepção para pessoas com corpos fálicos.

Critérios de exclusão: artigos duplicados entre as bases de dados ou na mesma base de dados; estudos que não abordam a problemática desta revisão, como por exemplo estudos de cunho político e outros tipos metodológicos de estudos que não sejam ensaios clínicos, estudos de caso e pesquisas epidemiológicas e qualitativas, para a busca referente aos aspectos sociais.

Os artigos destinados à abordagem clínica serão revisados a partir da investigação de cinco variáveis e dispostos em uma tabela de resultados. As variáveis estudadas para os aspectos clínicos foram: posologia (via de administração, dose, forma farmacêutica, intervalo e tempo de uso), etapa dos ensaios clínicos, exames laboratoriais (análise seminal, níveis hormonais, etc), efeitos indesejáveis (efeitos colaterais e adversos) e interações medicamentosas.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a busca nas bases de dados, os artigos foram selecionados a partir da leitura dos títulos e resumos, aplicando-se os critérios de inclusão e exclusão. As etapas de seleção estão dispostas nos fluxogramas abaixo. Ao final, 11 artigos foram selecionados para a revisão integrativa dos aspectos clínicos (Figura 8), e 4 selecionados para a discussão a respeito dos aspectos socioculturais (Figura 9).

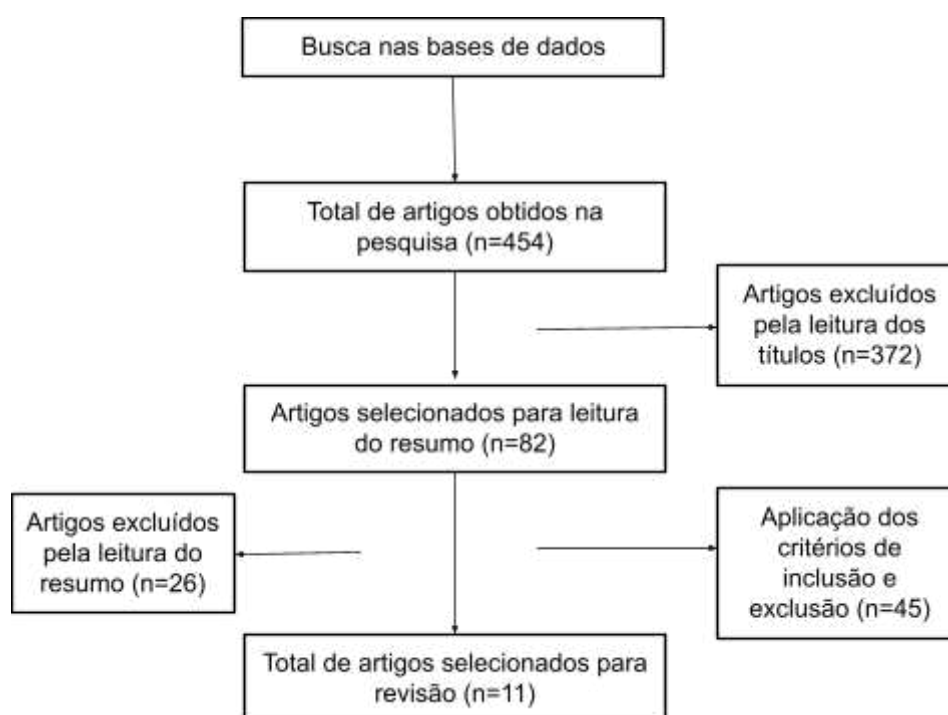


Figura 8 - Etapas de seleção de artigos para a revisão, etapa clínica.

Fonte: próprio autor, 2023

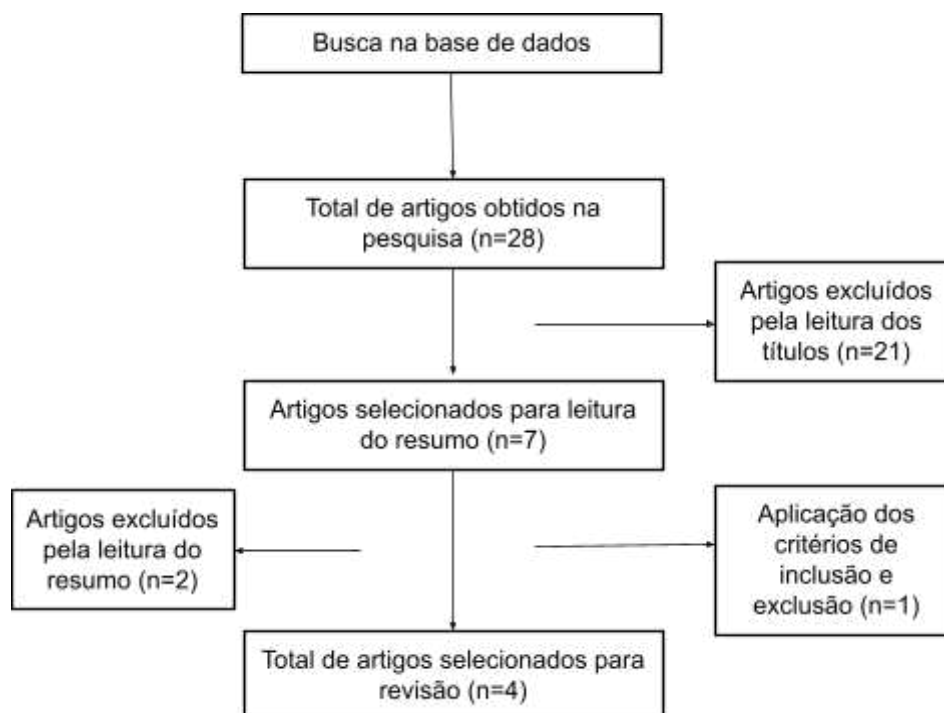


Figura 9 - Etapas de seleção de artigos para a revisão, etapa social.

Fonte: próprio autor, 2023

5.1 Abordagem clínica dos NAPCF

Tomando como base os últimos 10 anos e a etapa de ensaios clínicos, percebeu-se que o número de substâncias químicas testadas como NAPCF está aumentando. Nesta revisão, foram analisados 11 estudos com 9 substâncias e/ou dispositivos com potencial contraceptivo (Tabela 1). Desses 11 estudos, 8 foram com potenciais contraceptivos hormonais e 3 com contraceptivos não hormonais, sendo 2 desses últimos em fase clínica mais avançada, fase III (Tabela 2).

Os contraceptivos hormonais 11β -metil-19-nortestosterona oral (11β -MNTDC) e o undecanoato de 7α - 11β -metil-19-nortestosterona, ou undecanoato de dimetandrolona (DMAU), apresentam mecanismos de ação semelhantes, envolvendo o *feedback* negativo do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal. Seis dos onze ensaios clínicos abordados nesta revisão trazem ensaios de segurança, eficácia e reversibilidade desses anticoncepcionais com abordagens metodológicas também, semelhantes. Sendo dois desses estudos apenas com o 11β -MNTDC (33,33%), três com o DMAU (50%) e um desses ensaios clínicos aborda as duas substâncias (16,67%) (Tabela 1).

Tabela 1 - Artigos selecionados para revisão, substâncias estudadas e mecanismos de ação.

(continua)

Título	Autor/ano	Substância(s)	Mecanismo(s) de ação
Acceptability of the oral hormonal male contraceptive prototype, 11 β -methyl-19-nortestosterone dodecylcarbonate (11 β -MNTDC), in a 28-day placebo-controlled trial.	Nguyen <i>et al.</i> 2021	11 β -metil-19-nortestosterona oral (11 β -MNTDC).	Modulador seletivo do receptor androgênico. Atua no eixo hipotálamo-hipófise suprimindo a produção testicular de testosterona.
Safety and Pharmacokinetics of Single-Dose Novel Oral Androgen 11 β -Methyl-19-Nortestosterone-17 β -Dodecylcarbonate in Men.	Wu <i>et al.</i> 2019	11 β -MNTDC	
Comparison of metabolic effects of the progestational androgens dimethandrolone undecanoate and 11 β -MNTDC in healthy men.	Yuen <i>et al.</i> 2021	11 β -MNTDC e Undecanoato de dimetandrolona (DMAU).	
Comparison of the single dose pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of two novel oral formulations of dimethandrolone undecanoate (DMAU): a potential oral, male contraceptive.	Ayoub <i>et al.</i> 2017	Undecanoato de 7 α -11 β -metil-19-nortestosterona (DMAU)	Ligação aos receptores de androgênio e progesterona e supressão reversível de gonadotrofinas e espermatogênese.
Effects of 28 Days of Oral Dimethandrolone Undecanoate in Healthy Men: A Prototype Male Pill.	Thirumalai <i>et al.</i> 2019	DMAU	
Single, escalating dose pharmacokinetics, safety and food effects of a new oral androgen dimethandrolone undecanoate in man: a prototype oral male hormonal contraceptive.	Surampudi <i>et al.</i> 2014	DMAU	
Combined nesterone-testosterone gel suppresses serum gonadotropins to concentrations associated with effective hormonal contraception in men.	Anwalt <i>et al.</i> 2019	Acetato de segesterona (nesterone) e testosterona.	Supressão dos hormônios gonadotróficos e da espermatogênese através do eixo hipotálamo-hipófise, por ligação aos receptores de andrógenos ou progesterona.
Impact of various progestins with or without transdermal testosterone on gonadotropin levels for non-invasive hormonal male contraception: a randomized clinical trial.	Zitzmann <i>et al.</i> 2017	Acetato de ciproterona (CPA), nesterona (NES), acetato de noretisterona (NETA), e levonorgestrel (LNG).	
A prospective double-blind, randomized, placebo-controlled study to evaluate the efficacy of silodosin 8 mg as an on-demand, reversible, non hormonal oral contraceptive for males: a pilot study.	Bhat <i>et al.</i> 2019	Silodosin	Supressão da secreção de espermatozoides através do bloqueio dos receptores α -1 adrenérgicos e dos receptores purinos P2X1.
A randomized, controlled, multicenter contraceptive efficacy clinical trial of the intravas device, a nonocclusive surgical male sterilization.	Lu <i>et al.</i> 2014	Dispositivo intra vasais não obstrutivo de poliuretano e sulfato de bário (IVD-A e IVD-B).	Bloqueio da passagem de espermatozoides ou destruição da motilidade espermática, a partir do bloqueio parcial do ducto deferente.
Safety & efficacy of an intravasal, one-time injectable & non-hormonal male contraceptive (RISUG): A clinical experience.	Sharma <i>et al.</i> 2019	Inibição reversível de espermatozoides sob	Bloqueio dos ductos deferentes e alteração na membrana e

		orientação (RISUG®). Copolímero de estireno anidrido maleico (SMA) em dimetilsulfóxido (DMSO).	acrossoma do espermatozóide.
--	--	---	------------------------------

DMAU: Undecanoato de dimetandrolona; DMSO: Dimetilsulfóxido; SMA: Estireno anidro maleico; IVD-A: Dispositivo intravas A; IVD-B: Dispositivo intravas B; 11 β -MNTDC: 11 β -metil-19-nortestosterona oral; RISUG®: Inibição reversível de espermatozoides sob orientação.

Fonte: próprios autores, 2023.

Tabela 2 - Variáveis de estudos dos aspectos clínicos dos artigos.

(continua)

Autor/ano	Substância(s)	Etapa dos ensaios clínicos	Posologia	Parâmetros laboratoriais	Efeitos indesejáveis	Interações
Nguyen <i>et al.</i> 2021	11 β -MNTDC	Fase Ib (n=40)	200 mg (grupo 1) e 400 mg (grupo 2) pela manhã, via oral, 30 min após refeição rica em gordura, por 28 dias.	-	Diminuição da libido, alterações no humor, ganho de peso e fadiga.	A ingestão de gordura aumenta a biodisponibilidade do medicamento.
Wu <i>et al.</i> 2019	11 β -MNTDC	Fase pré clínica e fase I (n=12).	100 mg, 200 mg, 400 mg ou 800 mg, via oral, em jejum de pelo menos 8 horas e, em outra ocasião, após refeição rica em gordura (>50%). Dose única.	Nenhuma supressão estatisticamente significativa de FSH.	Ganho de peso, diminuição do hematócrito, sem efeitos adversos graves.	Alimentos gordurosos aumentam a biodisponibilidade.
Yuen <i>et al.</i> 2021	11 β -MNTDC e DMAU	(n=78 [38 DMAU, 40 11 β -MNTDC]).	200mg e 400mg uma vez ao dia, via oral, por 28 dias, 30 min após refeição rica em gordura.	<u>Adiponectina</u> : DMAU (placebo, 1,4 μ g/mL; ativo, -1,7 μ g/mL; p < 0,01) 11 β -MNTDC (placebo, -1,5 μ g/mL; ativo, -0,4 μ g/mL). <u>HDL-C</u> : DMAU (200mg -13mg/dL e 400mg -11mg/dL). 11 β -MNTDC (200mg -11mg/dL e 400mg -16mg/dL). <u>Hematócrito</u> : variações de 1% para 11 β -MNTDC 200mg e 400mg e 2% para DMAU 400mg.	Aumento significativo do peso e hematócrito, diminuição de HDL-C não relacionado à dose.	-
Ayoub <i>et al.</i> 2017	undecanoato de 7 α -11 β -metil-19-nortestosterona	Fase Ib (n=44)	100, 200, e 400mg formulados em óleo de rícino, SEDDS e pó em cápsula. Após refeição gordurosa. Dose única.	Faixas referentes às duas doses (200 e 400mg): LH: 1,5 - 2UI/L FSH: 2 - 2,5UI/L T : 200 - 250 ng/dL	-	Absorção e concentração sérica aumentadas com a administração de gordura.

				Os valores com a dose de 400mg foram menores.		
Thirumalai <i>et al.</i> 2019	DMAU	Fase Ib (n=100)	Grupo C: 100, 200 ou 400 mg de em 70% de óleo de rícino/30% de benzoato de benzila. Grupo P: 200 ou 400 mg de pó em cápsula, ao dia, por 28 dias. Após café da manhã contendo 25 a 30g de gordura.	Grupo C100: 54% LH e FSH <1UI/L 46,2% T sérica <50 ng/dL Grupo C200: 64% LH e FSH <1UI/L 64,3% T sérica <50 ng/dL Grupo C400: 92% LH e FSH <1UI/L 92,3% T sérica <50 ng/dL Grupo P200: 69% LH e FSH <1UI/L 76,9% T sérica <50 ng/dL Grupo P400: 100% LH e FSH <1UI/L 100% T sérica <50 ng/dL Não houve diminuição significativa dos níveis de espermatozoides.	Dor de cabeça (13 indivíduos, "leve"); diminuição da libido (9 indivíduos, "moderado"); disfunção erétil (3 indivíduos, "leve"); acne (8 homens, "moderado"). Aumento do peso, elevação dos níveis de hematócrito e diminuição do HDL-C.	A ingestão de gordura melhora a absorção do medicamento.
Surampudi <i>et al.</i> 2014	DMAU	Fase I (n=12)	25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg e 800 mg em jejum. 200, 400 e 800 mg após dieta rica em gordura (>50%). Dose única.	<u>LH (200mg):</u> 3,5 - 4,0 UI/L (jejum) 2,5 - 3,0 UI/L (após refeição) <u>LH (400mg e 800mg):</u> 3,0 - 3,5 UI/L (jejum) ~ 2 UI/L (após refeição) FSH (200mg): 3,5 - 4,0 UI/L (jejum) 3,0 - 3,5 UI/L (após refeição) FSH (400 mg e 800mg): ~3,0 (jejum) 3,5 - 4,0 UI/L (800 mg em jejum)	Acne "leve".	Alimentos gordurosos aumentam a biodisponibilidade.

				2,5 - 3,0 UI/L (após refeição) <u>T (200 mg):</u> 15 - 18 nmol/L (jejum) 15 - 18 nmol/L (após refeição) <u>T (400mg e 800mg):</u> 15 - 18 nmol/L (jejum) ~ 10 mmol/L (após refeição)		
Anwalt <i>et al.</i> 2019	Acetato de segesterona (nesterone) e testosterona.	Fase 1 (n=44)	Grupo Nes/T: Nes (8,3 mg) e 1,62% de T (62,5 mg) em 5 mL de gel. Grupo T: T 1,62% (AndroGel® III T 62,7 mg) em 4,4 mL de gel. Aplicação diária do gel na região do abdome por 28 dias.	Grupo Nes/T: (21 - 28 dias) LH e FSH ≤1 UI/L. (dia 28) Sem diferenças significativas no valor de T livre. (Dia 28) Concentração de espermatozoides diminuíram significativamente (40 ± 43 milhões/mL). Grupo T: Não atingiu valores de LH e FSH ≤1 UI/L. (dia 28) Valor de T livre significativamente maior. (Dia 28) Concentração de espermatozoides inalterada (85 ± 72 milhões/mL).	Erupção cutânea seca e escamosa no local de aplicação (1), queimadura solar no local de aplicação (2) e diminuição da libido (1).	-
Zitzmann <i>et al.</i> 2017	Acetato de ciproterona (CPA), nesterona (NES), acetato de noretisterona (NETA), levonorgestrel (LNG) e testosterona.	Fase I (n=56)	1a fase (2 semanas, 8 grupos): Acetato de ciproterona (CPA) - 10 mg/dia ou 20 mg/dia; Acetato de noretisterona (NETA) -	FSH: CPA 10 mg/dia e 20mg/dia: >0,5 UI/L CPA combinado: <0,5 UI/L NES 2mg/g: >0,5 UI/L NES 3 mg/g: >0,5 UI/L	NETA (com T): sudorese noturna (possível), eczema axilar (possível), laringite (possível).	-

			5mg/dia ou 10 mg/dia; Levonorgestrel (LNG) - 120µg/dia ou 240µg/dia e Nesterone (transdémico) - 1g de gel ao dia, gel de 2mg/g ou 3 mg/g. 2a fase (4 semanas, 8 grupos): 50mg de gel de testosterona (10mg/g) em combinação com cada um das progestinas.	NES combinado: >0,5 UI/L (2 mg/g); = 0,5UI/L (3 mg/g) NETA 10mg/dia e 20mg/dia: >0,5 UI/L NETA combinado: <0,5 UI/L LNG 10mg/dia e 20mg/dia: >0,5 UI/L LNG combinado: <0,5 UI/L LH: CPA 10 mg/dia e 20mg/dia: >0,5 UI/L CPA combinado: <0,5 UI/L NES 2mg/g: >0,5 UI/L NES 3 mg/g: >0,5 UI/L NES combinado: >0,5 UI/L (2 mg/g); < 0,5UI/L (3 mg/g). NETA 10mg/dia e 20mg/dia: >0,5 UI/L NETA combinado: <0,5 UI/L. LNG 10mg/dia e 20mg/dia: >0,5 UI/L LNG combinado: <0,5 UI/L	NES (com T): aumento de agressividade, aumento de raiva, diminuição da libido (todos possíveis).	
Bhat <i>et al.</i> 2019	Silodosin	Fase I (n=63)	8mg 3h antes da masturbação ou relação sexual.	N° de espermatozoides (milhões/ejaculado): 1 -7° dia Grupo A (silodosin): 0 Grupo B (placebo): 78.41±1.95 8°-14° Grupo A (placebo): 73.06±3.13 Grupo B (silodosin): 0 milhões/ejaculado 15°-30°	Congestão nasal: >35% Tontura: >16% Fraqueza: >15% Ejaculação escassa: >88%	-

				Grupo A (placebo): 75.42±1.37 Grupo B (placebo): 77.14±1.78		
Lu <i>et al.</i> 2014	Dispositivo intra vasais não obstrutivo de poliuretano e sulfato de bário (IVD-A e IVD-B).	Fase III (n=1459)	3 grupos: IVD-A, IVD-B e vasectomia sem bisturi (VSB). Acompanhados do 3º ao 6º mês de pós operatório e 12 meses de pós operatório.	3-6 meses Concentração de espermatozoides = 0 mL ⁻¹ IVD-A: 60,22% IVD-B - 56,54% VSB - 86,50% Espermatozoides sem motilidade progressiva IVD-A: 32,96% IVD-B: 35,20% VSB: 60,66% 12 meses Concentração de espermatozoides = 0 mL ⁻¹ IVD-A: 79,96% IVD-B - 84,15% VSB - 95,98% Espermatozoides sem motilidade progressiva IVD-A: 45,56% IVD-B: 50,70% VSB: 68,42%	Epididimite congestiva e granuloma. Após 12 meses: 0,89% para o grupo IVD-B e 1,70% para o grupo de VSB. Não ocorreram eventos adversos graves.	-
Sharma <i>et al.</i> 2019	Copolímero de estireno anidrido maleico (SMA) em dimetilsulfóxido (DMSO).	Fase III (n=133)	60mg de SMA em complexo químico com 120 µl de DMSO = 120 µl de RISUG.	Azoospermia em todos os indivíduos (133) no período de 1-6 meses. Azoospermia: . 82,7% em 2 meses 17,3 % em 3-6 meses	Edema difuso do tecido escrotal e dor escrotal leve (desapareceu um mês após o uso). Nódulo escrotal no local da injeção (desapareceu durante o período de seis meses).	-

Os números dos parâmetros laboratoriais no estudo de Yuen *et al.* 2021, são dados em variações nos valores de cada exame. CPA: Acetato de ciproterona; DMAU: Undecanoato de dimetandrolona; FSH: hormônio folículo estimulante; HDL: lipoproteína de alta densidade; IVD-A: Dispositivo intravas A; IVD-B: Dispositivo intravas B; 11β-MNTDC: 11β-metil-19-nortestosterona oral; LH: hormônio luteinizante; LNH: levonorgestrel; Nes: Nesterone; T: Testosterona; SEDDS: sistemas autoemulsionantes de administração de medicamentos; VO: Via oral, NES: nestorona; NETA: acetato de noretisterona; VSB: vasectomia sem bisturi.

Fonte: próprios autores, 2023

O estudo de Surampudi *et al.* (2014) é o mais antigo envolvendo o DMAU. Trata-se do éster de dimetrandrolona que é clivado e convertido em dimetandrolona (DMA), a qual possui atividade sobre os receptores andrógeno e progesterona. O estudo envolveu doses escalonadas da substância testada (Tabela 2), em jejum e associado a uma dieta rica em gorduras (representando mais de 50% da refeição). Foi observado uma maior biodisponibilidade do DMAU, aumentado quase 80 vezes quando comparada à administração em jejum. Essa estratégia terapêutica adotada mostrou-se benéfica para os níveis de DMA sérico, os quais permanecem detectáveis 24 horas após a administração do DMAU, porém apenas nas doses de 400 e 800 mg, sugerindo a possibilidade de um regime dessa dosagem diária. Esse estudo salienta a necessidade de ensaios futuros destinados a otimizar a biodisponibilidade do DMAU.

Diante disso, um ensaio clínico posterior de Ayoub *et al.* (2017) com o DMAU trouxe estudos com formulações em óleo de rícino, em Sistemas auto emulsionantes de administração de medicamentos (SEDDS) e pó em cápsula, e mostrou que as formulações à base de óleo melhoraram a conversão de DMAU em DMA, ou seja, a desesterificação do DMAU, em comparação com o pó em cápsula. Além disso, mesmo em condições de jejum, a administração de DMAU em SEDDS forneceu DMA suficiente para suprimir testosterona e FSH, demonstrando que essa tecnologia de formulação contribui de forma favorável na concentração de DMA e na diminuição dos valores de FSH e testosterona, ainda que seja menor quando administrado com alimentos (Tabela 2).

O estudo ainda sugeriu que a administração em óleo do anticoncepcional seria uma vantagem significativa em estudos de doses múltiplas, permitindo quantidades marcadamente mais baixas de DMAU. Nos ensaios de Ayoub *et al.* (2017) e Surampudi *et al.* (2014) observaram-se poucos efeitos indesejáveis, no entanto, por se tratar de dose única do anticoncepcional os efeitos androgênicos podem não ter sido avaliados adequadamente pelos estudos.

Com um tempo mais longo de análise, os estudos de Thirumalai *et al.* (2019) e Nguyen *et al.* (2021) avaliaram os efeitos do anticoncepcional DMAU e a aceitabilidade do 11 β -metil-19-nortestosterona oral (11 β -MNTDC), respectivamente, em homens saudáveis durante 28 dias. Ao contrário dos estudos discutidos anteriormente, esses dois puderam avaliar os efeitos indesejáveis dos

anticoncepcionais com mais detalhes. No estudo de Thirumalai *et al.* (2019), um dos efeitos mais apresentados pelos indivíduos foi a diminuição da libido, acometendo 9 dos 100 indivíduos da amostra (tabela 2). Assim como o surgimento de acne, e a disfunção erétil, a diminuição da libido efeito mostrou estar relacionado à dose do medicamento, a maioria do grupo de 400mg.

Nguyen *et al.* (2021) destacam alguns efeitos adversos, dispostos na Tabela 2, apresentados durante o ensaio clínico. No entanto, os autores destacam o fato de que ainda se trata de um estudo com um curto período de tempo que excluiu observações de potenciais efeitos adversos que podem surgir com o uso prolongado de 11 β -MNTDC. Ao contrário do estudo de Thirumalai *et al.* (2019), nesse artigo, os efeitos indesejáveis não foram separados de acordo com os grupos que receberam uma dose de 200mg e o grupo de 400mg, sem deixar claro se os efeitos são dependentes da dose do anticoncepcional.

Fazendo um comparativo entre estudos de 2019 envolvendo o DMAU e o 11 β -MNTDC, com relação aos níveis de supressão de testosterona e gonadotrofinas, no estudo de Thirumalai *et al.* (2019) o DMAU utilizado uma vez ao dia suprimiu de forma rápida e potencial a secreção de gonadotrofina e a produção endógena de testosterona após 7 a 10 dias de administração, acompanhado de um efeito dose-dependente, no qual se observou uma supressão maior com a dose de 400mg. Nesse ensaio, a grande maioria dos indivíduos do grupo que recebeu a dose de 400mg, e 100% do grupo P (Tabela 2), suprimiram ambas as gonadotrofinas para <1,0 UI/L, um nível limite que demonstrou estar associado à supressão de espermatozóides para <1 milhão/mL em estudos mais longos de protótipos de contraceptivos hormonais para pessoas com corpos fálicos (McLachlan *et al.*, 2004). Em resumo, o DMAU mostrou ser capaz de suprimir as gonadotrofinas para níveis abaixo dos valores de referência que corresponde a 1,27 - 19,26 UI/L para o hormônio FSH e 1,25 - 8,62 UI/L para o LH (Williamson *et al.* 2015).

No estudo de Wu *et al.* (2019), o 11 β -MNTDC oral foi bem tolerado em homens saudáveis em doses únicas de até 800 mg, com nenhum efeito adverso grave. No entanto, durante o ensaio clínico, não houve supressão de FSH, e a supressão estatisticamente significativa de LH foi observada apenas no grupo de 200 mg, sendo esses valores com perfis bem diferentes dos estudos envolvendo o DMAU abordados anteriormente. Nesse estudo, os autores destacam um tamanho

de amostra pequeno ($n=12$), não sendo observado uma relação dose-resposta com dose única de 11β -MNTDC, podendo não ser suficiente para suprimir as gonadotrofinas.

De acordo com os resultados, apesar da supressão de testosterona, a maioria dos indivíduos não experimentaram sintomas de deficiência aguda de andrógenos, como ondas de calor. Isso sugere que os efeitos androgênicos do DMA nas doses estudadas podem se aproximar daqueles da testosterona endógena. Sendo assim, há uma necessidade de maior refinamento da dose para uma tolerabilidade ideal do DMAU (Thirumalai *et al.*, 2019). Levando em consideração a busca nas bases de dados para a elaboração desta revisão, nenhum estudo que proponha esse refinamento, até o ano de 2023, foi encontrado, havendo assim uma necessidade de estudos futuros sobre esse aspecto.

Yuen *et al.* (2021) comparam os efeitos metabólicos e adversos do DMAU e do 11β -MNTDC em homens saudáveis após 28 dias de dosagem diária. Os efeitos analisados foram o aumento significativo do peso e do hematócrito e a diminuição dos níveis de HDL-C e adiponectina (Tabela 2). A adiponectina é um hormônio secretado pelas células adiposas que melhora a sensibilidade à insulina, sendo assim, acredita-se que os baixos níveis desse hormônio contribuem para a resistência à insulina e aumento do risco cardiovascular associado à obesidade e à síndrome metabólica (Kadowaki *et al.*, 2005; Nigro *et al.*, 2014). Nesse ensaio clínico, apesar da leve diminuição da adiponectina, não houve alterações nos níveis de insulina ou resistência à insulina. Os autores explicaram que, devido ao curto tempo do estudo o número de participantes ($n=40$), são necessários estudos futuros para tirar conclusões definitivas sobre os efeitos na adiponectina.

Com relação ao ganho de peso, o mesmo pode ser secundário ao aumento da massa muscular, massa gorda ou retenção de sódio e água, sendo necessário estudos futuros para determinação na etiologia (Yuen *et al.*, 2021).

Quanto aos níveis de HDL-C, os resultados apresentados no estudo de Yuen *et al.* (2021) mostraram variações de -11mg/dL a -16mg/dL em diferentes doses de DMAU e 11β -MNTDC. De acordo com a Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (2017), são desejáveis valores de HDL-C $>40\text{mg/dL}$ em jejum e sem jejum. Além disso, sabe-se que os anticoncepcionais é um dos responsáveis por dislipidemias secundárias a medicamentos podendo provocar um

aumento do colesterol total e triglicérides e diminuição do HDL-C, assim como a administração de andrógenos e progestágenos, visto que essas substâncias também possuem atividade progestacional, que podem diminuir o HDL-C. Diante disso, vale o acompanhamento desses indivíduos diante da estratificação do risco cardiovascular disposto na diretriz.

Um estudo comparativo de 2017 que testou alguns progestágenos (oral e transdérmicos) em diferentes doses com e sem a testosterona transdérmica, concluiu que, em termos de supressão de gonadotrofinas, o efeito mais robusto foi observado com o acetato de ciproterona (CPA) em combinação com o gel de testosterona. Em todos os casos, a combinação com testosterona foi mais significativa para a supressão dos níveis de FSH e LH (Tabela 2) (Zitzmann *et al.*, 2017). Ainda sobre esse estudo, não foi observado um efeito de supressão dependente da dose, ou seja, não houve diferenças significativas na supressão de gonadotrofinas entre os grupos de dosagem. Isso possibilita o uso futuro de doses mais baixas de progestágenos, diminuindo a possibilidade de efeitos indesejáveis. Os autores do artigo ainda salientaram que, como um regime puramente transdérmico, o gel de nesterone em combinação com o gel de testosterona teve um bom potencial, o que pode conduzir estudos subsequentes para mostrarem a sua eficácia na supressão de espermatozóides.

Um estudo de 2019 com o acetato de segesterona (nesterone) e testosterona, uma combinação de uso tópico, buscou analisar o seu efeito na supressão das gonadotrofinas. Trata-se também de um estudo comparativo entre um gel de Nestorone® com testosterona (Nes-T) e um gel de testosterona, o AndroGel® com aplicação durante 28 dias. As concentrações séricas de gonadotrofinas foram suprimidas de forma mais significativa com o gel combinado. Essas concentrações permaneceram suprimidas abaixo de 1 UI/L durante 2 dias após a última aplicação no grupo Nes-T, o que sugere que a omissão de uma dose (ou duas) pode não afetar a potencial eficácia contraceptiva do gel combinado (Anwalt *et al.*, 2019).

Essa possibilidade pode ser um indicativo de melhor adesão e adaptação ao contraceptivo em questão quando comparado a outros como por exemplo a combinação de progestágenos orais e géis de testosterona abordados pelo estudo de Zitzmann *et al.*, (2017). No entanto os autores salientam que a falta de adesão ao regime, diferenças na área de superfície de aplicação ou remoção do gel (por

exemplo, limpar ou lavar o local de aplicação) logo após a aplicação, podem levar à má absorção dos hormônios esteróides (Anwalt *et al.*, 2019).

Dentre os 3 estudos encontrados com potenciais contraceptivos não hormonais, o estudo de Lu *et al.* (2014) é o mais antigo e faz um comparativo com dois grupos, o primeiro utilizando os dispositivos IVD-A e IVD-B e o segundo, no qual os voluntários foram submetidos ao procedimento de vasectomia sem bisturi. As taxas de gravidez no grupo IVD não foram superiores às do grupo da vasectomia. As falhas de contracepção encontradas nos grupos que utilizaram os dispositivos (Tabela 2) foram explicadas pelos autores como possíveis espermatozóides móveis no líquido epididimal que foram transportados através do IVD, ou pela passagem de alguns espermatozoides móveis através dos espaços entre o dispositivo e a parede do ducto deferente devido à ligadura e fixação pouco firmes. Os principais efeitos indesejáveis abordados sobre esse método de contracepção foram a epididimite congestiva e o granuloma, principalmente. Os autores afirmam que essas complicações de longo prazo, foram significativamente menos comuns no grupo IVD do que no grupo da vasectomia (Lu *et al.*, 2014).

O estudo de Sharma *et al.* (2019) envolveu a avaliação da eficácia do Inibidor Reversível de Esperma sob Orientação (RISUG®) como contraceptivo não hormonal. O mecanismo de ação desse potencial contraceptivo é bastante parecido com os dispositivos IVD-A e IVD-B do estudo de Lu *et al.* (2014), envolvendo a obstrução dos ductos deferentes e alteração na funcionalidade dos espermatozoides. A maioria dos indivíduos que receberam a dose completa da injeção de RISUG® atingiram oligospermia ou azoospermia dois meses após a injeção (82,7% dos indivíduos). O restante dos indivíduos atingiu a azoospermia seis meses após a aplicação. Os resultados apresentados por esse potencial contraceptivo mostraram-se mais favoráveis em termos percentuais quando comparado com os dispositivos IVD-A e IVD-B (Tabela 2). Nesse estudo envolvendo o RISUG a reversibilidade não foi testada, a reversão bem-sucedida da injeção de RISUG apenas foi observada em estudos com ratos, coelhos e macacos *langur*.

Outro estudo publicado por Bhat *et al.* (2019), também referente a um potencial contraceptivo não hormonal para corpo fático, envolveu ensaios com a silodosina administrada de forma oral em 8mg. Os valores encontrados demonstraram azoospermia total e reversível. Além disso, o volume do sêmen

reduziu significativamente com a primeira dose de silodosina, permanecendo inferior a 1 mL durante o tratamento com silodosina, 30 dias, uma vez que o valor de referência para o volume seminal é de 1,5mL (Williamson *et al.* 2015). O efeito adverso mais comum experimentado pelos indivíduos, nesse estudo, foi a ejaculação escassa, o que pode impactar na adesão ao método. No entanto, os autores afirmam que o orgasmo permaneceu inalterado, além de nenhum voluntário relatar disfunção erétil. Essa redução de volume do ejaculado pode influenciar na percepção dos voluntários pela mudança do medicamento pelo placebo, sendo essa uma das limitações do estudo.

5.2 Abordagem sociocultural dos NAPCF

O estudo de 2019 com 58 homens de baixa renda em Pittsburgh, cidade da Pensilvânia, conduzido o estudo qualitativo, Men's Fertility Attitudes and Behaviors (MFAB), teve o intuito de explorar as perspectivas dos entrevistados sobre contracepção, gravidez, paternidade e relacionamentos, a fim de contextualizar melhor a tomada de decisões reprodutivas em populações de baixa renda e minoritárias (Hamm *et al.*, 2019). Um dos resultados desse estudo foi a não influência na escolha dos métodos contraceptivos e decisões reprodutivas, sendo compartilhado por quase metade dos entrevistados. Além disso, 27 dos 58 entrevistados disseram que um homem que conheciam tinha sofrido alguma forma de engano em relação à contracepção.

Com base nisso, os autores concluíram que, frequentemente, os homens compartilham da ideia de que as mulheres são responsáveis ou deveriam estar, principalmente no controle da contracepção e da gravidez. Essas, muitas vezes, não conversam com os parceiros sobre contracepção e gravidez, sentem que faltam métodos contraceptivos aceitáveis controlados por homens (Hamm *et al.*, 2019). Diante desse contexto, o estudo traz uma certa urgência, de acordo com sua investigação, da necessidade de aumentar as opções contraceptivas masculinas, bem como incentivo à transformação das normas de gênero masculino para encorajar os homens a considerarem a contracepção como sendo da sua competência e envolvê-los na tomada de decisões reprodutivas (Hamm *et al.*, 2019).

Posteriormente, em função do apoio à investigação e desenvolvimento de contraceptivos para pessoas com corpos fálicos continuar a ser limitado pelas dúvidas dos investidores e da indústria sobre a vontade dos homens cisgênero de utilizar esses novos contraceptivos e tolerar os seus potenciais efeitos secundários, Brian *et al.* (2023) realizaram uma pesquisa transversal *on-line* que examinou a disposição dos homens cis em usar um NAPCF, vinculada a atitudes de igualdade de gênero. Para medir atitudes de igualdade de gênero, os autores utilizaram a Escala de Homens com Equidade de Gênero (EHEG), traduzido do inglês *Gender Equitable Men Scale* (GEMS). Essa escala contém perguntas referentes a papéis de gênero, relacionamentos, masculinidade e sexualidade. De acordo com os resultados apresentados pelo estudo de Brian *et al.* (2023), a atitude de igualdade de gênero mais frequentemente identificada foi que os casais devem decidir em conjunto se querem ter filhos (69%; 1466/2066) e a atitude de desigualdade de gênero mais comumente identificada foi a de que os homens deveriam ser duros (46%; 944/2066), referente a masculinidade.

Esse ponto em especial diverge de um dos resultados demonstrados pelos estudos de Newmann *et al.* (2021) e Newmann *et al.* (2023) que envolveram o desenvolvimento de um instrumento baseado na masculinidade para medir a aceitação de contraceptivos dos homens, a escala de Normas Masculinas e Aceitação de Planejamento Familiar (MNFPF) e os resultados dessa intervenção, respectivamente. Nesse estudo, cerca de metade dos homens concordou fortemente ou concordou que o homem tem a palavra final nas decisões contraceptivas, ao contrário da pesquisa realizada por Brian *et al.* (2023), onde a maioria responde que essa decisão é tomada em conjunto.

No estudo de Brian *et al.* (2023), três quartos (75%; 1.540/2.060) dos entrevistados relataram disposição para usar um NAPCF hormonal ou não hormonal e esses, em média, também alcançaram maior pontuação de equidade de gênero (pontuação total do GEMS $48,3 \pm 7,7$ vs $44,4 \pm 5,6$, $p < 0,001$). Isso sugere que os esforços de desenvolvimento de NAPCF, podem se beneficiar tanto de inovações tecnológicas e estratégias terapêuticas que otimizam a eficácia contraceptiva e minimizam os efeitos indesejáveis, quanto de mudanças socioculturais, com ênfase específica nas opiniões dos homens sobre os papéis de gênero e a masculinidade. Segundo os autores, examinando os itens do GEMS individualmente, mais de um

terço dos entrevistados concordaram fortemente que os homens deveriam ser duros e que deveriam sentir-se envergonhados se não conseguissem manter uma ereção. Essas noções de masculinidade podem constituir barreiras para utilização dos NAPCF, além da preocupação com os efeitos indesejáveis.

Os quatro estudos abordados nesta revisão foram com homens cisgênero e, de acordo com a abordagem desses estudos, subentende-se que tratam de relações heterossexuais com mulheres cisgênero. É perceptível, durante a busca nas bases de dados, e pelos resultados encontrados, que ainda não existe a inclusão de outras identidades de gênero nos estudos sobre os NAPCF. Diante disso, é necessário a ampliação das discussões a respeito das questões de gênero e estudos com corpos de pessoas trans e travestis.

6. CONCLUSÕES

De acordo com os estudos revisados, todas as substâncias químicas testadas possuem potencial contraceptivo e se caracterizam como promissoras para o desenvolvimento de NAPCF. Todos os estudos com os contraceptivos hormonais, sendo esses a maioria em testes clínicos, se enquadraram como estudos de fase I. De acordo com alguns autores, tais estudos apresentam uma análise limitada pelo fato de serem estudos envolvendo um reduzido número de participantes e durante um tempo de exposição limitados, até 28 dias (Anwalt *et al.*, 2019; Thirumalai *et al.*, 2019; Yuen *et al.*, 2021). Diante disso, as análises relatadas nos estudos analisados e, neste trabalho, são exploratórias e se destinam a direcionar pesquisas futuras.

Alguns estudos com os contraceptivos não hormonais, por sua vez, encontram-se em fases clínicas mais avançadas, como os estudos de Lu *et al.* (2014) e Sharma *et al.* (2019). No entanto, Sharma *et al.* (2019) reforçaram que precisam ser feitos novos estudos com uma amostra maior, acompanhamento de longa duração e incluindo estudos de reversibilidade para o RISUG®. Além dos testes clínicos, os esforços para o desenvolvimento de NAPCF incluem também as disparidades de gênero e o que se entende por masculinidade.

Os estudos presentes nesta revisão mostraram efeitos positivos e promissores na aceitação e no conhecimento contraceptivo orientados pela masculinidade. De acordo com os resultados encontrados nos estudos de Brian *et al.* (2023) e Newmann *et al.* (2023), a criação de um ambiente cultural de igualdade de gênero e ressignificação do que se entende por masculinidade facilitará a aceitação quando os NAPCF chegarem ao mercado.

O papel do profissional farmacêutico diante dessa temática abrange, portanto, o acompanhamento clínico dos usuários dos NAPCF, levando também em consideração os aspectos socioculturais, como igualdade de gênero, masculinidade e identidade de gênero. Esse acompanhamento envolve a identificação de novos efeitos adversos e o acompanhamento desses, informações sobre posologia, interações medicamentosas e a importância da realização periódica de exames laboratoriais, não só os níveis hormonais e análise seminal, mas também avaliação do metabolismo lipídico, níveis de hematócrito e adiponectina, além da educação em

saúde e adoção de estratégias para melhorar adesão ao uso dos contraceptivos para pessoas com corpos fálicos.

REFERÊNCIAS

- ABBE, C. R.; PAGE, S. T.; THIRUMALAI, A. Male contraception. **Yale J Biol Med**, v. 93, n. 4, p. 603–613, 2020.
- AMORY, J. K. Male Contraception. **Fertil Steril**. v. 106, n. 6, p. 1303–1309, 2016.
- ANAWALT, B. D.; ROTH, M. Y.; CEPONIS, J.; SURAMPUDI, V.; AMORY, J. K.; SWERDLOFF, R. S.; LIU, P. Y.; DART, C.; BREMNER, W. J.; SITRUK-WARE, R.; KUMAR, N.; BITHE, D. L.; PAGE, S. T.; WANG, C. Combined Nestorone-Testosterone Gel Suppresses Serum Gonadotropins to Concentrations Associated with Effective Hormonal Contraception in Men. **Andrology**, v. 7, n. 6, p. 878–887, 2019.
- AYOUB, R.; PAGE, S. T.; SWERDLOFF, R. S.; LIU, P. Y.; AMORY, J. K.; LEUNG, A.; HULL, L.; BLITHE, D.; CHRISTY, A.; CHAO, J. H.; BREMNER, W. J.; WANG, C. Comparison of the single-dose pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of two novel oral formulations of dimethandrolone undecanoate (dmau): a potential oral, male contraceptive. **Andrology**, v. 5, n. 2, p. 278–285, 2017.
- BARRETT, K. E.; BARMAN, S. M.; BOITANO, S.; BROOKS, H. L. **Fisiologia médica de Ganong**. 24. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.
- BHAT, G. S.; SHASTRY, A. A prospective double-blind, randomized, placebo-controlled study to evaluate the efficacy of silodosin 8 mg as an on-demand, reversible, nonhormonal oral contraceptive for males: a pilot study. **World Journal of Urology**, 2019
- BORGES, A. L. V.; DUARTE, L. S.; CABRAL, C. da S.; LAY, A. A. R.; VIANA, O. A.; FUJIMORI, E. Male condom and dual protection use by adolescent men in Brazil. **Revista de saúde pública**, vol. 55, n. 109, 2021.
- BRASIL. **Assistência em Planejamento Familiar: Manual Técnico/Secretaria de Políticas de Saúde, Área Técnica de Saúde da Mulher**. 4 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.
- BRASIL. Governo do Estado da Bahia. **Comprasnet.BA**, 2023. Disponível em: <https://www.comprasnet.ba.gov.br/inter/system/catalogo/consultaitembancopreco.asp>
- BRASIL. **Lei nº 14.443, de 2 de setembro de 2022. Altera a Lei nº 9.263, de 12 de janeiro de 1996, para determinar prazo para oferecimento de métodos e técnicas contraceptivas e disciplinar condições para esterilização no âmbito do planejamento familiar**. Brasília, DF: Presidência da República, 2022.
- BRASIL. **Manual de laboratório da OMS para o exame e processamento de sêmen humano**. 5 ed. Programa Nacional de Controle de Qualidade, 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS). DATASUS. Tabnet**, 2023. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/qiuf.def>

BRASIL. Organização Mundial da Saúde. **Planejamento familiar: um manual global para profissionais e serviços de saúde**, 2007

CONNELL, R. W.; MESSERSCHMIDT, J. W. Hegemonic Masculinity: Rethinking the Concept. **Gender & Society**, v. 19, n. 6, p. 829-859, 2005.

COURTENAY, W. H. Constructions of masculinity and their influence on men's well-being: a theory of gender and health. **Soc Sci Med**, v. 50, n. 10, p. 1385-401, 2000.

DASSOW P.; BENNETT J. M. Vasectomy: An Update. **American Family Physician**. v. 74, n. 12, p. 2069-2074, 2006.

DORMAN, E.; PERRY B.; POLIS, C. B.; ENGELSTEIN, L. C.; SHATTUCK, D.; HAMLIN, A.; AIKEN, A.; TRUSSELL, J.; SOKAL, D. Modeling the impact of novel male contraceptive methods on reductions in unintended pregnancies in Nigeria, South Africa, and the United States. **Contraception**, v. 97, n. 1, p. 62-69, 2018.

DOMINIAK, Z.; HURAS, H.; KRECISZ, P.; KRZESZOWSKI, W.; SZYMANSKI, P.; CZARNECKA, K. Promising results in development of male contraception. **Bioorganic e medicinal chemistry letters**. v. 41, n. 1, p. 128005, 2021.

FLAUDI, A. A.; IZAR, M. C. O.; SARAIVA, J. F. K.; CHACRA, A. P. M.; BIANCO, H. T.; NETO, A. A.; BERTOLAMI, A.; PEREIRA, A. C.; LOTTENBERG, A. M.; SPOSITO, A. C.; CHAGAS, A. C. P.; CASELLA-FILHO, A.; SIMÃO, A. F.; FILHO, A. A. C.; CARAMELLI, B.; MAGALHÃES, C. C.; MAGNONI, D.; NEGRÃO, C. E.; FERREIRA, C. E. S.; SCHERR, C.; FEIO, C. M. A.; KOVACS, C.; ARAÚJO, D. B.; CALDERARO, D.; GUALANDRO, D. M.; JÚNIOR, E. P. M.; ALEXANDRE, E. R. G.; SATO, I. E.; MORIGUCHI, E. H.; RACHED, F. H.; SANTOS, F. C.; CASENA, F. H. Y.; FONSECA, F. A. H.; FONSECA, H. A. R.; XAVIER, H. T.; PIMENTEL, I. C.; GIULIANO, I. C. B.; ISSA, J. S.; DIAMENT, J.; PESQUERO, J. B.; SANTOS, J. E.; NETO, J. R. F.; FILHO, J. X. M.; KATO, J. T.; TORRES, K. P.; BERTOLAMI, M. C.; ASSAD, M. H. V.; MINAME, M. H.; SCARTEZINI, M.; FORTI, N. A.; COELHO, O. R.; MARANHÃO, R. C.; FILHO, R. D. S.; ALVES, R. J.; CASSANI, R. L.; BETTI, R. T. B.; CARVALHO, T.; MARTINEZ, T. L. R.; GIRALDEZ, V. Z. R.; FILHO, W. S. Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. **Arq Bras Cardio**, v. 109, n. 1, p. 1-76, 2017

HALL, J. E.; HALL, M. E. **Guyton & Hall: tratado de fisiologia médica**. Rio de Janeiro: Grupo Editorial Nacional S.A., 2021.

HAMM, M.; EVANS, M.; MILLER, E.; BROWNE, M.; BELL, M.; BELL, D.; BORRERO, S. "It's her body": low-income men's perceptions of limited reproductive agency. **Contraception**, v. 99, n. 2, p. 111-117, 2019.

HEINEMANN, K.; SAAD, F.; WIESEMES, M.; WHITE, S.; HEINEMANN, L. Attitudes toward male fertility control: results of a multinational survey on four continents. **Human Reproduction**, v. 20, n. 2, p. 549–556, 2005.

HEISE, L.; GREENE, M. E.; OPPER, N.; STAVROPOULOU, M.; HARPER, C.; NASCIMENTO, M.; ZEWDIE, D. Gender inequality and restrictive gender norms: framing the challenges to health. **Gender Equality, Norms, and Health**, v. 393, n. 10189, p. 2440-2454, 2019.

KADOWAKI, T.; YAMAUCHI, T. Adiponectina e receptores de adiponectina. **Endocr Rev**, v. 26, n. 3, p. 439–451, 2005.

KEIJZER, B. de; CUELLAR, A. C.; MAYORGA, A. V.; HOMMES, C.; CAFFE, S.; MENDOZA, F.; CAYETANO, C.; VEGA, E. Masculinidades y salud de los hombres en la Región de las Américas. **Rev Panam Salud Publica**, v. 46, p. 93, 2022.

LONG, J. E.; LEE, M. S.; BLITHE, D. L. Update on Novel Hormonal and Nonhormonal Male Contraceptive Development. **J Clin Endocrinol Metab**. v.106, n. 6, p. 381–2392, 2021.

LOPES, R. M.; TAJRA, L. C. F. **Atlas de Pequenas Cirurgias em Urologia**. São Paulo: Grupo GEN, 2011.

LU, W. H.; LIANG, X. W.; GU, Y. Q.; WU, W. X.; BO, L. W.; ZHENG, T. G.; CHEN, Z. W. A randomized, controlled, multicenter contraceptive efficacy clinical trial of the intravas device, a nonocclusive surgical male sterilization. **Asian J Androl**, v. 16, n. 3, p. 432–436, 2014.

MATTHIESSON, K. L.; AMORY, J. K.; BERGER, R.; UGONI, A.; MCLACHLAN, R. I.; BREMNER, W. J. Novel Male Hormonal Contraceptive Combinations: The Hormonal and Spermatogenic Effects of Testosterone and Levonorgestrel Combined with a 5 α -Reductase Inhibitor or Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonist. **The journal of clinical endocrinology & Metabolism**. v. 90, n. 1, p. 91-97, 2005.

MCLACHLAN, R.; ROBERTSON, D. M.; PRUYERS, E.; UGONI, A.; MATSUMOTO, A. M.; ANAWALT, B. D.; BREMNER, W. J.; MERIGGIOLA, C. Relação entre gonadotrofinas séricas e supressão espermatogênica em homens submetidos a tratamento contraceptivo esteróide. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 104, n. 2, p. 423-432, 2019.

NEWMANN, S. J.; ZAKARAS J. M.; DWORKIN, S. L.; WITHERS, M.; NDUNYU, L.; GITOME, S.; GORRINDO, P.; BUKUSI, E. A.; ROCCA, C. H. Measuring Men's Gender Norm Beliefs Related to Contraception: Development of the Masculine Norms and Family Planning Acceptance Scale. **Arch Sex Behav**, v. 50, n. 6, p. 2691–2702, 2021.

NEWMANN, S. J.; ZAKARAS J. M.; ROCCA, C. H.; GORRINDO, P.; NDUNYU, L.; GITOME, S.; WITHERS, M.; BUKUSI, E. A.; DWORKIN, S. L. Transforming masculine norms to improve men's contraceptive acceptance: results from a pilot intervention with men in western Kenya. **Sexual and Reproductive Health Matters**, v. 31, n. 1, 2023.

NGUYEN, B. T.; YUEN, F.; FARRANT, M.; THIRUMALAI, A.; FERNANDO, F.; AMORY, J. K.; SWERDLOFF, R. S.; ANAWALT, B. D.; BLITHE, D. L.; LONG, J. E.; LIU, P. Y.; PAGE, S. T.; WANG, C. Acceptability of the oral hormonal male contraceptive prototype, 11 β -methyl-19-nortestosterone dodecylcarbonate (11 β -MNTDC), in a 28-day placebo-controlled trial. **Contraception**, v. 104, n. 5, p. 531–537, 2021.

NGUYEN, B. T.; TAMAR, L. J. Men's willingness to use novel male contraception is linked to gender-equitable attitudes: Results from an exploratory online survey. **Contraception**, v. 123, p. 110001, 2023.

NGUYEN, N.; NGUYEN, L.; NGUYEN, H.; GALLO, M. F. Correlatos do uso de coito interrompido para contracepção entre mulheres no Vietnã. **BMC Saúde da Mulher**, v. 20, n. 87, 2020.

NIGRO, E.; SCUDIERO, O.; MONACO, M.; PALMIERI, A.; MAZZARELLA, G.; COSTAGLIOLA, C.; BIANCO, A.; DANIELE, A. Nova visão sobre o papel da adiponectina na obesidade e doenças relacionadas à obesidade. **Biomédica Res Int**, v. 12, n. 8, p. 658913, 2014.

OBACH, A.; SADLER, M.; AGUAYO, F.; BERNALES, M. Salud sexual y reproductiva de hombres jóvenes en Chile: resultados de un estudio cualitativo. **Rev Panam Salud Publica**, v. 42, p. 124, 2018.

SANTOS, D. R. dos.; MANGABEIRA, J. V. da C.; SILVA, M. V. A.; JOSÉ, B. M. P. A.; VALENTE, M. A.; DIAS, P. dos S.; GOMES, C. B. da S.; SILVA, A. F. T. da.; PINTO, L. O. D.; BARROS, C. A. V. de. Crescimento da vasectomia no Sistema Único de Saúde entre 2009 a 2018: um estudo retrospectivo. **REAS/EJCH**, v. 12, n.3, p. e2822, 2020.

SHARLIP, I. D.; BELKER, A. M.; HOING, S.; LABRECQUE, M.; MARMAR, J. L.; ROSS, L. S.; SANDLOW, J. I.; SOKAL, D. C. Vasectomy: AUA guideline. **the journal of urology**, v. 188, p. 2482-2491, 2012.

SHARMA, Radhey S.; MATHUR, A. K.; SINGH, R.; DAS, H. C.; SINGH, G. J.; TOOR, D. P. S.; GUHA, S. K. Safety & efficacy of an intravasal, one-time injectable & non-hormonal male contraceptive (RISUG): A clinical experience. **Indian J Med Res**, v. 150, n. 1, p. 81–86, 2019.

SILVERTHORN, D. U. **Fisiologia humana : uma abordagem integrada**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

SURAMPUDI, P.; PAGE, S. T.; SWERDLOFF, R.S.; NYA-NGATCHOU, J. J.; LIU, P. Y.; AMORY, J. K.; HULL, L.; BLITHE, D. L.; WOO, J.; BREMNER, W. J.; WANG, C. Single, escalating dose pharmacokinetics, safety and food effects of a new oral androgen dimethandrolone undecanoate in man: a prototype oral male hormonal contraceptive. **Andrology**, v. 2, n. 4, p. 579–587, 2014.

TASH, J. S.; ATTARDI, B.; HILD, S. A.; CHAKRASALI, R.; JAKKARAJ, S. R.; GEORG, G. I. A Novel Potent Indazole Carboxylic Acid Derivative Blocks

Spermatogenesis and Is Contraceptive in Rats after a Single Oral Dose. **Biology of Reproduction**, v. 78, n. 6, p. 1127–1138, 2008.

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. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 104, n. 2, p. 423–432, 2019.

WILLIAMSON, M. A. L.; SNYDER M. Snyder. **Wallach | Interpretação de Exames Laboratoriais**. Grupo GEN, n. 10, 2015.

WU, S.; YUEN, F.; SWERDLOFF, R. S.; PAK, Y.; THIRUMALAI, A.; LIU, P. Y.; AMORY, J. K.; BAI, F.; HULL, L.; BLITHE, D. L.; ANAWALT, B. D.; PARMAN, T.; KIM, K.; LEE, M. S.; BREMNER, W. J.; PAGE, S. T.; WANG, C. Safety and Pharmacokinetics of Single-Dose Novel Oral Androgen 11 β -Methyl-19-Nortestosterone-17 β -Dodecylcarbonate in Men. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 104, n. 3, p. 629–638, 2019.

YILDIZ, H.; OZKAN, S. Sexual Function Profile in Couples Using Withdrawal and Intrauterine Device Methods: A Comparative Analysis Hatice. **Women Health Bull**, v. 7, n. 1, p. 48-57, 2020.

YUEN, F.; NGUYEN, B. T.; SWERDLOFF, R. S.; WANG, C. Continuing the search for a hormonal male contraceptive. **Best Pract Res Clin Obstet Gynaeco**, v. 66 p. 83–94, 2020.

YUEN, F.; THIRUMALAI, A.; FERNANDO, F. A.; SWERDLOFF, R. S.; LIU, P. Y.; PAK, Y.; HULL, L.; BROSS, R.; BLITHE, D. L.; LONG, J. E.; PAGE, S. T.; WANG, C. Comparison of Metabolic Effects of the Progestational Androgens Dimethandrolone Undecanoate and 11 β -MNTDC in Healthy Men. **Andrology**, v. 9, n. 5, p. 1526–1539, 2021.

ZIELKE, J.; ZANTOVOORT, S. B.; RAZUM, O.; MIANI, C. Operationalising masculinities in theories and practices of gender-transformative health interventions: a scoping review. **International Journal for Equity in Health**, v. 22, p. 139, 2023.

ZITZMANN, M.; RAIDT, R. J.; KLIESCH, S.; KUMAR, N.; SITRUK-WARE, R.; NIESCHLANG, E. Impact of various progestins with or without transdermal testosterone on gonadotropin levels for non-invasive hormonal male contraception: a randomized clinical trial. **Andrology**, v. 5, p. 516–526, 2017.