

## What prospects for hormonal contraceptives for men?

Has the time for hormonal contraception for men finally arrived? The idea has been around for 20 years or more but has been slow to catch on, partly because men are perceived to be reluctant to commit themselves to a systemic method (and women reluctant to trust them to use it reliably). However, the World Health Organization (WHO) is now actively pursuing the use of testosterone and progestagens as male hormonal contraceptives, as are several independent groups. Two UK trialists, Dr Richard Anderson (MRC Centre for Reproductive Biology, Edinburgh) and Dr Fred Wu (St Mary's Hospital, Manchester), believe that men are becoming more interested in sharing responsibility for contraception. "World wide, a third of couples who use contraception are already relying on three male methods—condoms, vasectomy, and withdrawal", said Wu. "A hormonal method will widen the choice."

Research has also been held up by technical consideration that ovulation is physiologically easier to interrupt than spermatogenesis. Ovulation is suppressed naturally during pregnancy and lactation, but sperm production continues without interruption from puberty to death. Azoospermia is not easy to achieve with hormonal manipulations, as WHO has found. Testosterone enanthate, given as weekly intramuscular injections at a dose of 200 mg, causes azoospermia in about two-thirds of men within 3 months and severe oligospermia (<3 million sperm/mL semen) in almost all the rest. In a 12-month efficacy trial, in 1990, there was one pregnancy among the partners of 157 azoospermic men—a failure rate of 0.8 per 100 person-years (the pregnancy was "possibly extramarital"). This is comparable to typical first-year failure rates for female injectable contraceptives (0.2–0.4) and better than those for female oral contraceptives, intrauterine devices, and condoms (3, 6, and 12, respectively).

According to David Griffin, of the WHO Regulation of Male Fertility Task Force, the failure rate for oligospermic and azoospermic men combined is slightly under 2 per 100 person-years, which suggests that the risk for oligospermic men may be unacceptably high. We should soon know, since WHO is about to publish its analysis of sperm levels in relation

to pregnancy risk. Whatever the outcome, the inability to achieve azoospermia reliably must be regarded as a serious limitation of the method. Another is the injection schedule, which forced five men to withdraw from the 1990 study and might account for some of the other ten discontinuations attributed to "unwillingness to continue". Nine men stopped because of acne, three for increased aggressiveness or libido, and two for and blood lipid abnormalities. The nine divorces or separations cited as reasons for stopping warrant an explanation: were they precipitated by increased aggressiveness?

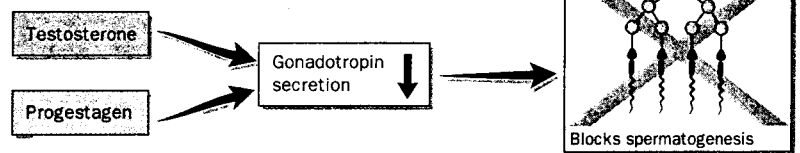
Injections are necessary because of the high circulating concentrations needed to suppress spermatogenesis.

terone replacement) suppressed sperm production more quickly and more effectively than high-dose testosterone. Wu, who is coordinating the UK end of a two-centre trial (the other centre is Seattle), thinks that the low doses of testosterone needed for replacement could eventually be given as a dermal patch, but Griffin doubts this.

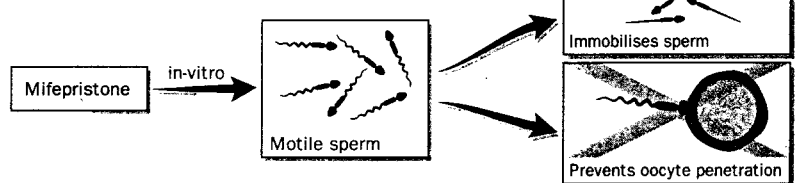
At INSERM, in Paris, Prof Etienne-Emile Beaulieu, who developed mifepristone (RU486), is exploring a different approach (figure). In vitro, mifepristone immobilises most sperm and prevents the rest from fertilising hamster oocytes. Sperm motility and penetration both depend on a high intracellular calcium concentration, which drops sharply in response to mifepristone.

### Two approaches to male hormonal contraception

#### Suppression of spermatogenesis by inhibiting gonadotropin secretion



#### Immobilisation of sperm and prevention of oocyte penetration



However, the longer-acting testosterone bucyclate, injected once every 3 to 4 months, offers a definite advantage over the enanthate, and WHO will be starting trials later this year. The possible risks (prostatic and cardiovascular disease?) and benefits (eg, to bone and muscle metabolism) of using androgens long term still need to be assessed.

Progestagens, which suppress spermatogenesis in the same way as testosterone (by inhibiting gonadotropin secretion) could offer an altogether more acceptable alternative. The catch is that they also block secretion of endogenous testosterone, which therefore has to be replaced. WHO is planning to assess various progestagens, such as levonorgestrol and desogestrol, in combination with a fixed (replacement) dose of testosterone enanthate. In a pilot study in Indonesia in 1993 depot medroxyprogesterone acetate (with testos-

In Beaulieu's view, "mifepristone has an obvious advantage over progestagens, because it works immediately and the effect lasts only a few hours". But his investigations are at a very early stage, and there are many questions still to be answered. Nothing is yet known about mifepristone's specificity of action (it would have to affect only sperm) or how long it would remain effective in vivo.

Not all family-planning experts think that the pursuit of new hormonal contraceptive methods for men reflects true need. Prof Malcolm Potts, of the University of California at Berkeley, believes that research efforts would be better focused on a vaginal microbicide to prevent HIV transmission. "That is low-technology, achievable, needed, and would save lives", he comments. "A 'male pill' is none of these."

Dorothy Bonn

Na Tabela 4 verifica-se a distribuição dos fármacos indicados como abortivos. Observa-se que, em 1987, as medicações indicadas eram, principalmente, de base hormonal. Administradas em associações, muitas vezes rotuladas como "coquetel", sua composição quase sempre era omitida a fim de preservar o "segredo profissional". Já em 1990, verifica-se um completa modificação deste padrão, quando o misoprostol assume o papel principal nas indicações, muitas vezes utilizado em associação com o "coquetel" ou drogas de princípio hormonal.

Tabela 4

Medicamentos indicados como abortivos por balconistas de farmácia de três diferentes bairros do Recife

Medicamento	1987	1990
	Nº (%)	Nº (%)
Cytotec*	3 (4,9)	26 (53,1)
"Coquetel"	18 (29,5)	9 (18,4)
Hormoginase*	9 (14,8)	1 (2)
Acet. medroxiprogesterona*	5 (8,2)	0 (0)
Ginecoside*	4 (6,6)	1 (2)
Maturon*	3 (4,9)	1 (2)
Agoniada baicuru	3 (4,9)	2 (4,1)
Regulador Xavier	3 (4,9)	1 (2)
Prostigmine	1 (1,6)	3 (6,2)
Outros(1) (2)	12 (1) (19,7)	5 (2) (20,2)
Total	61 (100)	49 (100)

(1) Provera, ciclocesterina, orastina, fitoterápicos, anti-helmínticos, antiprotozoários e antibióticos.

(2) Kanakion, estandron, P, fórmula secreta e comprimidos preparados pelo balconista

Com relação a eficácia propagada, todos os balconistas que indicaram, tanto em 1987 quanto em 1990, foram quase unânimes em afirmar que os fármacos indicados eram infalíveis na indução do aborto. Apenas os balconistas que indicaram outros métodos (procura do édico e charlatães) afirmaram que uma gestação no curso de um mês e meio não seria "resolvida" por medicamentos e, sim, através de métodos invasivos. Os efeitos colaterais e riscos para as usuárias foram sempre minimizados por esses profissionais. Com efeito, eles faziam referência apenas a náuseas e vômitos, além de hemorragia, quando era usado o misoprostol. Com relação ao conceito, a grande maioria dos balconistas afirmara serem os medicamentos bastante danosos, inclusive com a possibilidade de nascerem malformados.

### Comentários

Managá, em 1986, afirma que "a prática tão comum dos profissionais farmacêuticos (balconistas) de empurrarem medicamentos a seus fregueses parece, levando em consideração os dados da pesquisa, coisa do passado."

Das quase 34000 farmácias existentes no Brasil, apenas 4% são de propriedade de farmacêuticos com nível universitário.

Cunha (1983) afirma que o atendimento nas farmácias não é feito diretamente por farmacêuticos, mas sim por indivíduos sem nenhum treinamento especial e, em geral, de muito baixa escolaridade.

O aborto voluntário é considerado pela legislação brasileira com crime e é passível de punições legais, tanto para quem o realiza como para quem consente em sua prática. Nota-se, no entanto, que isto constitui um problema social, não cabendo aqui ser considerada a relevância da Lei nem os atos que se praticam neste sentido. Constata-se, porém, o fato de que muitas mulheres, nos primeiros meses de gestação, julgando que o aborto irá solucionar os seus problemas, dirigem-se às farmácias com o intuito de receberem a orientação adequada. Lá, então, prescrevem-se medicamentos contendo altas doses de estrogênios, progestogênios e alguns androgênios que, além de terem todos eles eficácia duvidosa para aquela finalidade, podem provocar efeitos teratogênicos no feto, assim como reações colaterais graves na própria gestante<sup>8</sup>.

O misoprostol, droga freqüentemente indicada, mostrou-se eficaz no esvaziamento uterino nos casos de mola hidatiforme. Todavia, sua utilização para o abortamento voluntário não foi objeto de nenhum estudo, uma vez que são ilegais os protocolos elaborados neste sentido.

No caso de ocitócicos, também prescritos, somente altas doses seriam eficientes para induzir o abortamento. Além disso, mesmo na indução do parto a termo, essas substâncias têm sido criticadas pelos efeitos indesejáveis que provocam no concepto (heperbilirrubinemia).

Outras drogas prescritas, como antibióticos, fitoterápicos, anti-helmínticos e antiprotozoários, além de sua ineficiência, são altamente contra-indicadas no primeiro trimestre de gestação por não se conhecerem ainda os seus possíveis efeitos teratogênicos.

Os "coquetéis" (associação de várias drogas injetáveis), indicados por balconistas, cuja composição na maioria das vezes é omitida, são ainda mais nocivos para as usuárias, uma vez que seus possíveis efeitos são imprevisíveis.

Dada a gravidade, vale salientar que a indicação — com os respectivos endereços — de "parteiros", "especialistas em abortamento cirúrgico", foi de três casos em 47 farmácias visitadas em 1987 e de quatro casos, em 52 farmácias visitadas em 1990.

Outro importante fato a ser considerado é o pequeno número de farmácias que, diante do pedido de um método abortivo, negaram-se a fazer qualquer indicação; apenas três farmácias em 1987 e quatro em 1990.

### Conclusão

É alarmante o número de farmácias na cidade do