

A ADMINISTRAÇÃO DE ESTERÓIDES SEXUAIS NO INÍCIO DA GRAVIDEZ PROVOCA MALFORMAÇÕES FETAIS?

ROZANGELA DE LUCCA MARTINS SACHETIM*

RESUMO

A análise dos dados disponíveis conduz a presente revisão a concluir que não está provado que o uso de progestágeno e/ou estrógeno durante a gravidez humana, cause anomalias do desenvolvimento em órgãos e tecidos extragenitais. Os dados também não permitem concluir que estes hormônios sexuais administrados durante a gravidez não possam, sob condições especiais, a serem definidas, ter algum efeito adverso no desenvolvimento fetal humano. Recomenda-se um estudo prospectivo para se estabelecer se há ou não uma correlação entre o uso de esteróides sexuais e malformações somáticas. Enquanto este estudo não for realizado, será prudente evitar o uso destas drogas durante a gestação.

PALAVRAS-CHAVE:

Anticoncepcionais orais; Pílula; Gravidez, Anovulatório.

1. INTRODUÇÃO

Há várias referências na literatura que relacionam malformações congênitas com o uso de esteróides sexuais exógenos imediatamente antes ou durante a gravidez. O uso destes esteróides pode ocorrer, com maior frequência, pela ingestão de anticoncepcionais orais no início da gravidez ainda não diagnosticada, pela utilização como teste hormonal para diagnóstico da gestação ou na terapêutica do abortamento evitável.

O propósito deste trabalho foi efetuar uma análise cuidadosa dos dados da literatura a fim de estabelecer se é lícito dizer que há uma correlação entre malformações congênitas e uso de esteróides sexuais no início da gravidez.

Com a finalidade de organizar os dados disponíveis, verificamos se há correlação entre o uso de esteróides sexuais e o seguinte grupo de anomalias fetais:

1. Efeitos na diferenciação sexual.
2. Defeitos do sistema nervoso central.
3. Malformações cardiovasculares.
4. Defeitos de redução de membros
5. Síndrome VACTERL (acrônimo usado para descrever uma associação de defeitos que atingem: vértebras, ânus, coração, traquéia, esôfago, rim e membros).

2. DISCUSSÃO

Os diversos autores procuram correlacionar o uso de esteróides sexuais com as seguintes anomalias: masculinização de fetos femininos (WILKINS¹⁴ e WILSON &

BRENT¹⁶); defeitos de fechamento do tubo neural (GAL et alii⁵); anomalias cardiovasculares (NORA & NORA⁹; JANERICH et alii⁷ e BRACKEN et alii²); redução de membros (JANERICH et alii⁶) e síndrome VACTERL (NORA & NORA¹⁰).

Por outro lado existem trabalhos que mostram exatamente o contrário, ou seja que não há correlação entre o uso de esteróides sexuais e a ocorrência de malformações congênitas (RUTENSKOLD¹², ORTIZ-PERÉZ et alii¹¹, BROSS⁴ e SAVOLAINEN et alii¹³).

Na hipótese de haver dano fetal com o uso dos esteróides sexuais parece aceito atualmente que o uso destas drogas, anterior à concepção não traria riscos de malformações, ficando aberta a discussão apenas em relação aos fetos expostos diretamente à estas medicações durante a gravidez (JANERICH et alii⁸).

Ponto importante a ser discutido é que, os teratógenos de uma maneira geral, produzem um padrão uniforme de malformações. Isto pode ser verificado na espécie humana em relação à síndrome da Talidomida. Há um grau reconhecível de especificidade entre o agente teratogênico e o defeito produzido. Por outro lado, a maioria das referências da literatura consultada relata observações retrospectivas, obrigando-nos a sugerir um trabalho prospectivo para verificar a correlação entre o uso de esteróides sexuais e malformações fetais. Parece-nos lógico, todavia, estabelecer que será pouco provável que os esteróides sexuais possam ser responsabilizados por uma gama tão variada de malformações que iriam desde as malformações do sistema cardiovascular e do sistema nervoso central até anomalias de membros e a síndrome VACTERL. Como a maioria destas malformações são de determinação multifatorial, os esterói-

* Professora de Embriologia do Departamento de Biologia Geral do Centro de Ciências Biológicas — Universidade Estadual de Londrina.

des sexuais poderiam, no máximo, contribuir para a sua ocorrência. Deve ser mencionado ainda que os trabalhos, em sua maioria, referem-se a observações de casos isolados, faltando um trabalho epidemiológico bem conduzido.

A revisão da literatura relativa à ação dos esteróides sexuais no desenvolvimento sexual humano mostra que fetos femininos podem apresentar alterações do desenvolvimento sexual normal, pela administração de hormônios com potencial androgênico durante a gestação. (WILKINS et alii¹⁵, WILKINS¹⁴, BONGIOVANNI & Mc PADDEN¹ e WILSON & BRENT¹⁶).

3. CONCLUSÕES

Segundo BRENT³, para estabelecer a correlação entre o agente teratogênico e a malformação observada é necessário que pelo menos três dos parâmetros abaixo relacionados estejam presentes:

1. O agente produz um grupo único de malformações que são identificáveis e será possível demonstrar que ocorrem com uma incidência maior na população exposta.
2. Existe um modelo animal que simula as malformações humanas.
3. Os efeitos embriotóxicos ou reprodutivos no modelo animal são dependentes da dose e quando

a dose aumenta os efeitos se acentuam.

4. Existe uma explicação biológica razoável para os resultados ou há um entendimento do mecanismo de teratogênese.

A utilização destes parâmetros permite-nos afirmar que até o presente momento não foi demonstrado que as malformações, quer genitais ou extragenitais, ocorram com incidência maior na população exposta a esteróides sexuais na gravidez comparando com a população geral. Também não foi encontrado um modelo animal, até o momento, no qual fossem observadas malformações induzidas por esteróides sexuais. Na mesma linha de pensamento não existem dados que relacionem a dose utilizada de esteróides sexuais em um modelo animal com a intensidade da resposta, assim como não há um mecanismo biológico razoável para explicar a teratogênese extragenital dos esteróides sexuais.

Parece-nos portanto, que ainda não dispomos de dados suficientes para afirmar que haja uma associação causal entre administração de esteróides sexuais durante a gravidez e malformações congênitas não genitais.

Será necessário uma investigação prospectiva, a nível populacional das possíveis ações dos esteróides sexuais sobre o desenvolvimento fetal humano e enquanto isto não for realizado, evitar o uso destas drogas no princípio da gravidez.

ABSTRACT

On the basis of recent literature review we cannot assume that the use of human female sex steroids at the beginning of pregnancy is related to human malformation syndromes in organs and tissues that are not those of the genital area. The literature references do not give us information which permit us to come to the conclusion that in special conditions to be better defined, these hormones will play a role in the causes of fetal malformations, based upon a dose effect or interaction with other environmental agents. We presume that this subject will be better studied in a prospective investigation with a large number of cases. Until the conclusion of such a study the use of sex female hormones during pregnancy should be avoided.

KEY-WORDS:

Contraceptives oral; Pill; Pregnancy; Anovulatory.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BONGIOVANNI, A.M. & McPADDEN, A.J. Steroids during pregnancy and possible fetal consequences. *Fertil Steril*, 11:181, 1960.
2. BRACKEN, M.B.; HOLFORD, T.R.; WHITE, C.; KELSEY, J. L. Role of oral contraception in congenital malformations of offspring. *Int. J. Epidemiol.*, 7:309, 1978.
3. BRENT, R.L. Weak Teratogens [letter]. *Teratology*, 17: 183, 1978.
4. BROSS, I.D. Oral contraceptives and birth defects. *N. Engl. J. Med.*, 300:47, 1979.
5. GAL, I.; KIRMAN, B.; STERN, J. Hormonal pregnancy test and congenital malformation. *Nature*, 216:83, 1967.
6. JANERICH, D.T.; PIPER, J.M.; GLEBATIS, D.M. Oral contraceptives and congenital limb-reduction defects. *N. Engl. J. Med.*, 291:697, 1974.
7. JANERICH, D.T.; DUGAN, J.M.; STANDFAST, S.J.; STRITE, L. Congenital heart disease and prenatal exposure to exogenous sex hormones. *Br. Med. J.*, 1: 1058, 1977.
8. JANERICH, D.T.; PIPER, J.M.; GLEBATIS, D.M. Oral contraceptives and birth defects. *Am. J. Epidemiol.*, 112:73, 1980.
9. NORA, J.J. & NORA, A.H. Birth defects and oral contraceptives. *Lancet*, 1:941, 1973.
10. ----- Can the pill cause birth defects? *N. Engl. J. Med.*, 291:731, 1974.
11. ORTIZ-PÉREZ, H.E.; FUERTES-DE LA HABA, A.; BANGDIWALA, I.S.; ROURE, C.A. Abnormalities

- among offspring of oral and nonoral contraceptive users. *Am. J. Obstet. Am. J. Obstet. Gynecology*, 134, 512, 1979.
12. RÜTENSKÖLD, M. Pregnancies during oral contraceptive treatment: Swedish experiences. *Acta. Obstet. Gynec. Scand.*, 50:203, 1971.
 13. SAVOLAINEN, E.; SAKSELA, E.; SAXÉN, L. Teratogenic hazards of oral contraceptives analysed in a national malformation register. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 140: 521, 1981.
 14. WILKINS, L. Masculinization of female fetus due to use of orally given progestins. *Jama*, 172:1028, 1960.
 15. WILKINS, L.; JONES, H.W. Jr.; HOLMAN, G.H.; STEMPFEL, R.S. Jr. Masculinization of female fetus associated with administration of oral and intramuscular progestins during gestation: non-adrenal female pseudohermaphroditism, *J. Clin. Endocrinol.* 18:559-585, 1958.
 16. WILSON, J.G. & BRENT, R.L. Are female sex hormones teratogenic? *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 141:567, 1981.