

PILLOLA ESTROPROGESTINICA ED EFFETTI ABORTIVI

“Riguardo alla pillola anticoncezionale mi è capitato di leggere su un sito che essa agisce bloccando l’ovulazione e quindi impedendo la fecondazione, e nel caso di una eventuale fecondazione rende inadatto l’endometrio ad ospitare la nuova vita (perché anche se sono solo cellule per la scienza, io credo che tutto sommato si tratti comunque di una vita!).

Questa ultima cosa non la sapevo e mi ha un pò sconvolto anche perché trovo che per via di ciò la pillola si possa considerare un qualcosa di abortivo.

Ma nel caso di donne come me a cui è stata prescritta non in quanto anticoncezionale ma piuttosto per curare un problema ormonale, come ci si deve sentire nei confronti della vita?

A volte ho dei sensi di colpa, ma non so come comportarmi altrimenti.

Vorrei un vostro parere.

Grazie e complimenti per le idee che sostenete.”

Mara

Il parere che viene richiesto esige, essenzialmente, l’approfondimento di due aspetti:

- 1) la chiarificazione circa il meccanismo d’azione della pillola estroprogestinica combinata;
- 2) la riflessione in merito all’azione con duplice effetto (volontario indiretto).

1) La pillola estroprogestinica (EP) combinata è costituita da una associazione di ormoni: un estrogeno sintetico (etinilestradiolo) ed un progestinico (levonorgestrel, noretisterone, noretinodrel, ciproterone acetato, desogestrel, gestodene, norgestimate, drospirenone) dall’azione simile a quella degli ormoni naturali (estrogeni e progesterone).

Le posologie degli ormoni suddetti possono essere costanti per tutte le compresse (pillola monofasica) o possono variare (pillola bifasica, pillola trifasica).

In base, poi, al contenuto quantitativo e qualitativo ormonale le pillole sono distinte, secondo le definizioni in uso per gli studi epidemiologici, in: contraccettivi orali a basso dosaggio (☹ 50 µg di etinilestradiolo); contraccettivi orali della prima generazione (50 µg o più di etinilestradiolo); contraccettivi orali della seconda generazione (30-35 µg di etinilestradiolo con progestinici come levonorgestrel, norgestimate o altri componenti della famiglia del noretindrone); contraccettivi orali della terza generazione (20-30 µg di etinilestradiolo e progestinici come desogestrel o gestodene)¹. Se si vuole procedere ad una classificazione in base alla sola posologia dell’estrogeno, distinguiamo i contraccettivi orali in: medio dosaggio (50 µg di etinilestradiolo); basso dosaggio (30 µg di etinilestradiolo); bassissimo dosaggio (20 µg di etinilestradiolo).

I meccanismi d’azione della pillola EP sono i seguenti:

- a) blocco dell’ovulazione;
- b) variazione della motilità tubarica ➡ ostacolata o precoce discesa dell’ovocita e dell’embrione;

¹ Speroff L., Glass R.H., Kase N.G., Clinical gynecologic endocrinology and infertility Sixth Edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999, p.876

- c) modificazione della mucosa endometriale ➔ ostacolo all'annidamento dell'embrione;
- d) modificazione del muco cervicale ➔ ostacolo alla penetrazione degli spermatozoi.

“Ancora oggi il meccanismo d'azione delle sostanze steroidi utilizzate nella contraccezione ormonale non è stato completamente chiarito. Non vi è dubbio tuttavia che l'effetto contraccettivo sia il risultato di più azioni esplicate a vari livelli nell'apparato riproduttivo, il che consente di ottenere un effetto contraccettivo complessivo notevole anche quando, per vari motivi, uno dei punti di attacco non venga influenzato”.²

Ed appunto su questa significativa affermazione che dobbiamo svolgere una riflessione ulteriore.

Il blocco dell'ovulazione è certamente il meccanismo principale che si ottiene già dal primo mese di assunzione regolare della pillola EP³. L'azione inibitoria sulla ovulazione, svolta dall'estrogeno e dal progestinico, è sinergica. Tuttavia, “qualora la crescita e lo sviluppo follicolare non dovessero essere sufficientemente inibiti, la componente progestinica è in grado di prevenire il picco di LH”⁴ impedendo l'ovulazione. Ma non basta, perché la componente progestinica agisce anche a livello dell'endometrio e del muco cervicale⁵. Per quanto riguarda l'azione a livello dell'endometrio, il progestinico modifica la struttura dello stesso⁶ sì da renderlo inidoneo all'annidamento dell'embrione e riducendosi la produzione di glicogeno si riduce l'energia disponibile per la sopravvivenza dell'embrione (blastocisti) nella cavità uterina.⁷ Per quanto attiene l'azione sul muco cervicale si evidenzia una modificazione (aumento della viscosità, riduzione della filanza...) che lo rende ostile al passaggio degli spermatozoi così da ridurre significativamente le possibilità di fecondazione. Ancora, il progestinico agisce ostacolando o inibendo la c.d. *capacitazione*⁸ dello spermatozoo, in tal modo annullando o riducendo la capacità fecondante delle cellule germinali maschili.

Comunque, la somministrazione anche regolare della pillola EP non blocca del tutto la produzione di gonadotropine ipofisarie e di ormoni sessuali dall'ovaio: “[...] non vengono completamente abolite né la produzione di gonadotropine né la steroidogenesi ovarica. I livelli di estradiolo endogeno nel sangue periferico, durante l'assunzione di associazioni di CO ad alte dosi, sono simili a quelli che si ritrovano nella fase follicolare precoce del ciclo normale”⁹. La somministrazione di pillole estroprogestiniche ad alte dosi inibisce direttamente l'azione dell'ipofisi in circa l'80% delle donne e la soppressione è direttamente correlata alla potenza del preparato e non all'età della donna né alla durata della somministrazione. Il blocco dell'azione dell'ipofisi, essenziale per impedire l'ovulazione, è maggiormente significativa quando si usano EP contenenti un progestinico più potente e con gli EP che contengono 50 µg o più di estrogeni rispetto alle formulazioni che ne contengono 30-35 µg. E' importante ridurre la posologia dell'estrogeno in

² Pescetto G., De Cecco L., Pecorari D., Ragni N., *Ginecologia e Ostetricia, Vol.I*, Roma: S.E.U., 2001, p. 444

³ Il blocco dell'ovulazione si realizza per la inibizione della secrezione delle gonadotropine ipofisarie, dovuta a sua volta all'azione svolta sia sui centri dell'ipotalamo che sull'ipofisi. In particolare l'estrogeno sopprime la gonadotropina ipofisaria FSH (follicle stimulating hormone: ormone stimolante il follicolo) impedendo così la selezione e l'emergenza del follicolo dominante; il progestinico, a sua volta, sopprime la secrezione della gonadotropina ipofisaria LH (luteinising hormone: ormone luteinizzante) impedendo lo scoppio del follicolo e quindi l'ovulazione.

⁴ Pescetto G. et al., *Ginecologia ...*, p.444

⁵ Speroff L., Darney P.D., *A clinical guide for contraception*, Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins, 2000

⁶ Le azioni svolte dal progestinico sono le seguenti: blocco della neosintesi dei recettori per gli estrogeni e per il progesterone, atrofia delle ghiandole, riduzione della moltiplicazione cellulare, decidualizzazione con trasformazione secretoria transitoria e incompleta dell'endometrio. La presenza dell'estrogeno nella pillola ha la funzione, tra l'altro, di stabilizzare l'endometrio così da ridurre le irregolarità mestruali, e di potenziare l'azione del progestinico. Infatti, la funzione dell'estrogeno è di ridurre la dose di progestinico nella pillola. Il meccanismo d'azione è probabilmente correlato all'aumento della concentrazione di recettori progestinici intracellulari.

⁷ Yen S.S.C., Jaffe R.B., Barbieri R.L., *Endocrinologia della riproduzione. Fisiologia, fisiopatologia e aspetti clinici*, Roma: Verduci, 2000, p.725

⁸ La capacitazione dello spermatozoo è un processo che avviene all'interno dell'utero e che consente la rimozione di un rivestimento utilizzato dagli spermatozoi a mò di difesa ma che, permanendo, ostacolerebbe la fecondazione

⁹ Yen S.S.C. et al., *Endocrinologia della ...*, p.725

quanto alla componente estrogenica è riconducibile la prevalenza degli effetti collaterali più temuti, così alla componente progestinica sono riconducibili anche alcune alterazioni metaboliche.

Come già ricordato, se il blocco dell'ovulazione realizzato con le modalità su esposte rappresenta il meccanismo principale con cui si realizza l'effetto della pillola, altre azioni su altre strutture, in particolare l'endometrio, il muco cervicale e le tube contribuiscono all'azione degli estroprogestinici. Dal momento che l'effetto della componente progestinica prevale sempre su quello della componente estrogenica, a meno che la dose dell'estrogeno nella pillola sia aumentata di molte volte, saranno gli effetti che riflettono la stimolazione di tipo progestinico a prevalere. Così, anche livello tubarico, il progestinico influenza l'attività secretoria, che risulterà ridotta, interferendo sul transito dell'ovocita¹⁰ (e dell'embrione, ndr).

LaGuardia K.D. et al.¹¹, in una ricerca finalizzata alla valutazione dell'azione contraccettiva di 4 nuove formulazioni EP, hanno evidenziato che l'incidenza dell'ovulazione, determinata con il dosaggio del progesterone, è stata variabile dallo 0% al 7%. Non sono stati studiati i marcatori biologici e precoci di gravidanza (es.: EPF = *early pregnancy factor*) che, in caso di positività, avrebbero fornito conoscenze ancor più approfondite sulla evoluzione della gestazione. Invece, in una ricerca effettuata su di un gruppo di donne facente uso di IUD (IUD = *intra uterine device*, spirale), il dosaggio risultava positivo nel 50% delle utenti per poi non essere più dosabile, evidenziando pertanto l'azione abortiva dell'IUD.¹²

Comunque la letteratura scientifica sull'azione dei contraccettivi orali è preminentemente incentrata, oltre che sugli effetti collaterali, sulla valutazione dell'inibizione dell'ovulazione e sull'incidenza di gravidanze, quando sarebbe auspicabile la valutazione dei marcatori precoci della gravidanza. Così, anche per le ultimissime formulazioni contraccettive, Anderson F.D. et al.¹³, dopo la somministrazione quotidiana in un primo gruppo di EP per 84 giorni consecutivi e successivi 7 giorni di placebo ed in un secondo gruppo di EP per 21 giorni consecutivi e successivi 7 giorni di placebo, hanno rilevato un indice di Pearl¹⁴ rispettivamente di 0.60 e di 1.78.

Queste ultime ricerche ribadiscono, così come altre più datate, che la somministrazione della pillola EP combinata, anche se correttamente assunta, non impedisce del tutto l'ovulazione così da richiedere l'intervento degli altri fattori: tubarico, endometriale, cervicale.

Uno studio molto approfondito sull'azione della pillola EP e di altri contraccettivi, ed in particolare sugli effetti abortivi, è stato svolto da M.L. Di Pietro e R. Minacori¹⁵. Dall'analisi della letteratura le autrici desumono che “vi è la probabilità che si verifichino, tenendo presente che la frequenza della fecondazione per ciclo equivale al 25% delle ovulazioni in condizioni normali e corrette per l'età, 1.55 fecondazioni ogni 200 cicli. Abbiamo utilizzato i termini di ‘deduzione’, ‘probabilità’, etc.: questo perché, mentre è possibile avere dati su quanto il singolo meccanismo ipotalamo-ipofisario, endometriale, cervicale intervenga nel determinare l'attività ‘contraccettiva’ della pillola, non vi sono, invece, dati obiettivi per quantificare le avvenute fecondazioni e gli eventuali aborti. Non sono stati eseguiti, infatti, a nostra conoscenza, studi che utilizzassero marcatori biologici precoci di gravidanza.[...] Dopo aver calcolato il possibile numero di fecondazioni durante l'assunzione della pillola estroprogestinica, è necessario – per valutare la potenzialità abortiva – confrontare la possibilità delle fecondazioni con il numero di gravidanze che

¹⁰ Pescetto G., *Ginecologia ...*, p.444

¹¹ LaGuardia K.D., Shangold G., Fisher A., Friedman A., Kafriksen M., the Norgestimate Study Group, *Efficacy, safety and cycle control of five oral contraceptive regimens containing norgestimate and ethinyl estradiol*, *Contraception* 2003; 67: 431-437

¹² Ortiz M., et al., *Mechanisms of Action of Intrauterine Devices*. *Obstetrical and Gynecological Survey* 1996 (51), 12, Supplement p. S47

¹³ Anderson F.D., Hait H., the Seasonale-301 Study Group, *A multicenter, randomized study of an extended cycle oral contraceptive*, *Contraception* 2003; 68: 89-96

¹⁴ Con l'indice di Pearl si indica il numero di gravidanze insorte in un tempo di 12 mesi in 100 donne che hanno usato correttamente un determinato metodo contraccettivo.

¹⁵ Di Pietro M.L., Minacori R., *Sull'abortività della pillola estroprogestinica e di altri “contraccettivi”*, *Medicina e Morale* 1996; 5: 863-900

si verificano durante l'assunzione della stessa. [...] Il numero di aborti durante l'assunzione di una pillola estroprogestinica è pari a 1.5 ogni 200 cicli. In altre parole una donna che utilizza la pillola estroprogestinica per un periodo complessivo di 15 anni, deve aspettarsi di distruggere almeno 1.5 embrioni, ovvero un embrione ogni 10 anni d'uso".¹⁶

2) Per quanto riguarda la seconda parte del quesito, la risposta è immediatamente inquadrabile nell'ambito dell'*azione con duplice effetto (volontario indiretto)*.

Efficacemente e chiaramente *l'azione con duplice effetto o volontario indiretto* è così descritta e definita da E. Sgreccia: "Come la terapia farmacologia porta con sé spesso effetti secondari collegati all'effetto terapeutico principale direttamente inteso, così capita spesso nell'esperienza morale che ad un'azione buona e, talora, anche necessaria, siano collegate prevedibili conseguenze negative. [...] Ecco in sintesi gli orientamenti propri di questa situazione. E' lecito compiere un'azione (o ometterla deliberatamente) anche quando questa scelta comporta un effetto cattivo alle seguenti condizioni: 1. che l'intenzione dell'agente sia informata dalla finalità positiva; 2. che l'effetto diretto dell'intervento sia quello positivo; 3. che l'effetto positivo sia proporzionalmente superiore o almeno equivalente all'effetto negativo; 4. che l'intervento così complesso e collegato non abbia altri rimedi esenti da effetti negativi. Come si può constatare, questi orientamenti o norme partono dal presupposto che il male non può mai essere fatto oggetto di una scelta diretta e che il fine buono non può essere raggiunto attraverso azioni cattive. Siamo, quindi, all'interno della morale che si giustifica anzitutto per l'oggetto diretto dell'atto. Perciò non ci si colloca né nella teoria dell'intenzionalismo né in quella del successo a tutti i costi. Ad esempio, si tratta di un'azione dal duplice effetto quella con cui il medico si trova ad operare un paziente per un tumore in organi connessi con la procreazione ed indirettamente procura la sterilità (sterilizzazione terapeutica). [...] E' ovvio, e non occorre esplicitarlo, che ove sia possibile evitare l'effetto negativo, questo debba essere perseguito".¹⁷

Nella fattispecie della somministrazione di contraccettivi, si evince la liceità nella prescrizione e nella assunzione quando il fine primario è quello terapeutico. "Il medico potrà e dovrà prescrivere un farmaco che è anche contraccettivo soltanto quando questo avesse come fine primario quello terapeutico, cioè fosse necessario per regolare delle disfunzioni (ad esempio nella policistosi ovarica)",¹⁸ e la liceità è richiamata dalla stessa *Humanae Vitae* (n.15): "La Chiesa [...] non ritiene affatto illecito l'uso di mezzi terapeutici veramente necessari per curare malattie dell'organismo, anche se ne risultasse un impedimento, pur previsto, alla procreazione purchè tale impedimento non sia, per qualsiasi motivo, direttamente voluto".

Comitato Scientifico MpV Italiano

¹⁶ Ibid., p.879

¹⁷ Sgreccia E., *Manuale di bioetica. Vol. I Fondamenti ed etica biomedica*, Milano: Vita e Pensiero, 1999: 177

¹⁸ Ibid., p.425