

WHO guidelines on maternal, reproductive and women's health

Share

- Calcium supplementation in pregnant women
- Counselling for maternal and newborn health care
- Daily iron and folic acid supplementation in pregnant women
- Ensuring human rights in the provision of contraceptive information and services
- Essential Nutrition Actions
- Guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention
- Hormonal contraception and HIV
- Integrating gender into HIV/AIDS programmes in the health sector: Tool to improve responsiveness to women's needs
- Inter-agency field manual on reproductive health in humanitarian settings
- Intermittent iron and folic acid supplementation in menstruating women
- Intermittent iron and folic acid supplementation in non-anaemic pregnant women
- Medical eligibility criteria for contraceptive use
- Optimizing health worker roles for maternal and newborn health
- Preventing early pregnancy and poor reproductive outcomes among adolescents in developing countries
- Responding to intimate partner violence and sexual violence against women
- Safe abortion: technical and policy guidance for health systems
- Treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2–3 and adenocarcinoma in situ: cryotherapy, large loop excision of the transformation zone, and cold knife conization
- Use of cryotherapy for cervical intraepithelial neoplasia
- Use of multiple micronutrient powders for home fortification of foods consumed by pregnant women
- Vitamin A supplementation during pregnancy for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV
- Vitamin A supplementation in postpartum women
- Vitamin A supplementation in pregnant women
- Vitamin D supplementation in pregnant women
- Weekly Iron-Folic Acid Supplementation (WIFS) in women of reproductive age
- WHO recommendations for induction of labour

All W
WHO
Review

PREGNANCY SURVEILLANCE

**E' ampiamente dimostrata una
correlazione positiva tra
frequenza dei controlli in
gravidanza e outcome
materno-neonatale**

TUTTAVIA

Che cosa è
veramente utile
nei controlli prenatali?

Praticare solo test ed indagini che abbiano dimostrato la loro efficacia nel periodo più adatto e solo il numero di volte strettamente necessario.

•L'eccessiva "medicalizzazione" della gravidanza produce ansia e preoccupazione verso un evento che invece è del tutto fisiologico e nella grande maggioranza dei casi non presenta deviazioni patologiche.

•**Ogni volta che si esegue un esame non strettamente indicato vi è sempre il rischio di ottenere dei risultati falsi positivi.**

•Inoltre, per alcune patologie di cui si effettua lo screening, non si hanno terapie disponibili

SCOPI

- Prevenzione e diagnosi precoce delle infezioni
- Prevenzione e diagnosi precoce dell'anemia
- Diagnosi precoce dell'ipertensione gestazionale
- Diagnosi precoce del diabete gestazionale
- Diagnosi delle anomalie di presentazione
- Diagnosi delle anomalie della crescita fetale
- Controllo del benessere fetale

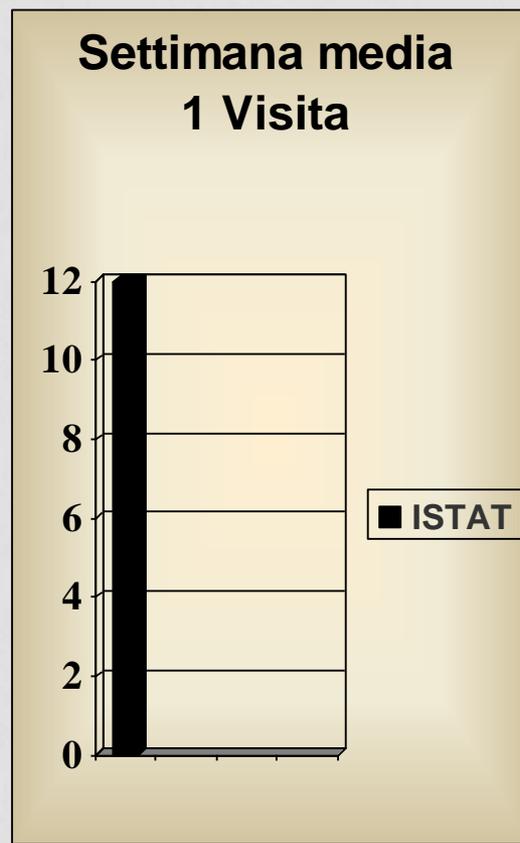
QUANDO SI INCOMINCIA

Istat indagine 1999-2000

Il 93% delle donne si sottoponeva alla prima visita entro la 12 settimana.

ISS indagine 2002

Il 90% delle donne si sottoponeva alla prima visita entro la 12 settimana.

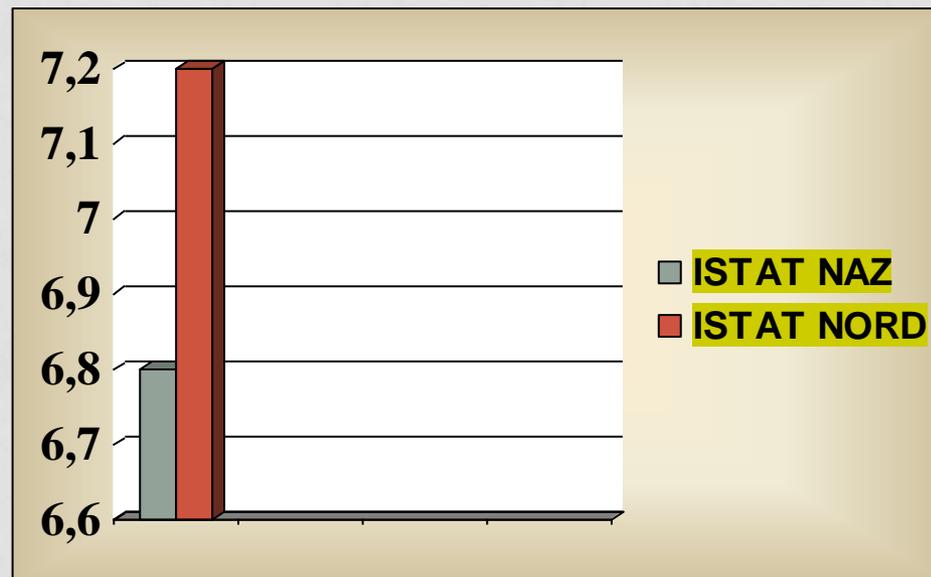


QUANTE VISITE?

Istat indagine 1999-2000

Italia N° medio 6.8

Nord N° medio 7.2



Controlli mensili fino alla 36° sett., poi più ravvicinati fino alla 40°?

OTTIMIZZARE I CONTROLLI

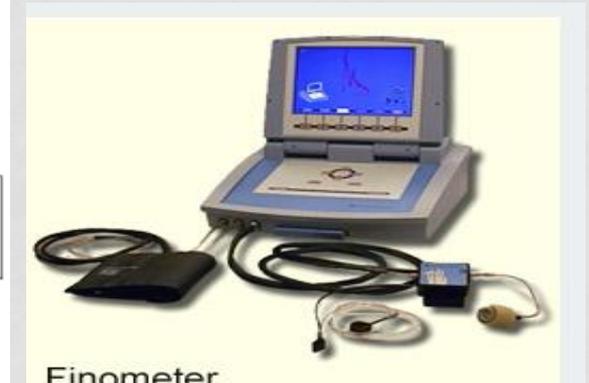
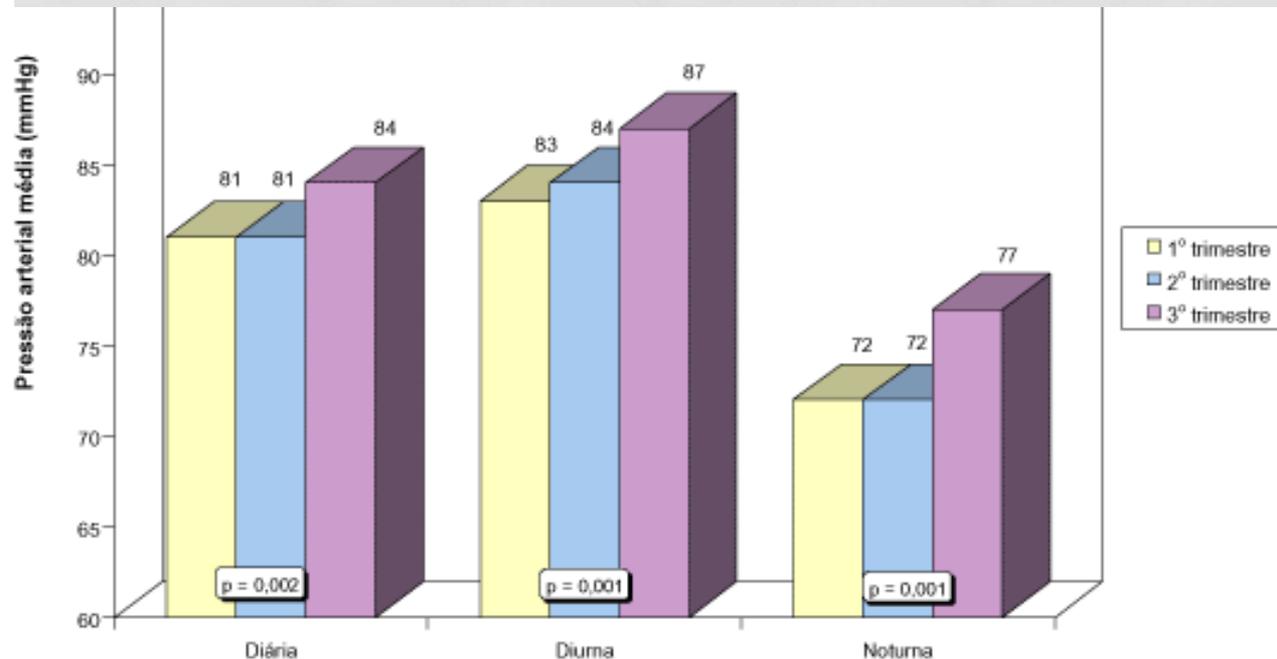
Cercando di organizzare il lavoro in modo da far tornare la donna il minor numero di volte facendo coincidere nello stesso giorno più prestazioni.

(controlli clinici, prelievi, ecografie, ecc)



IL CONTROLLO DELLA PRESSIONE ARTERIOSA

- Non vi è evidenza che compri un vantaggio nell'impiego del monitoraggio continuo della pressione nei soggetti a rischio rispetto al metodo tradizionale



Finometer

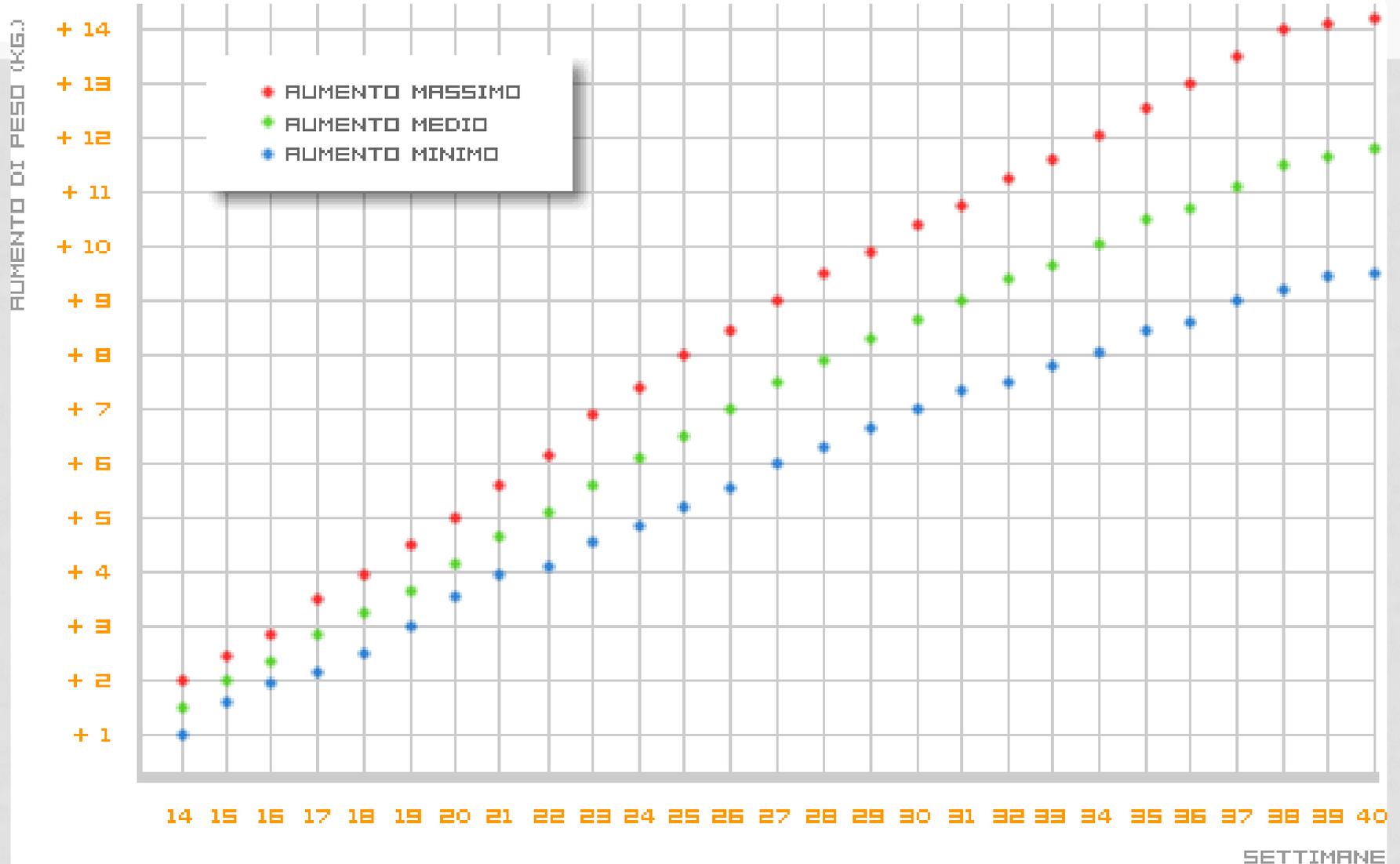
Figura 1 - Caracterização das pacientes quanto à pressão arterial média nos três trimestres da gestação, considerando-se os valores diário, diurno e noturno (n = 23).

IL CONTROLLO DEL PESO MATERNO

- **Identificazione dei soggetti sovrappeso o che facciano registrare un eccessivo incremento di peso**
- **La determinazione del body mass index al primo controllo individua eventuali soggetti a rischio per valori al di fuori del 5° e 95° centile (da definirsi per ogni popolazione)**



IL CONTROLLO DEL PESO MATERNO



Aumento ideale del peso in gravidanza.

RACCOMANDAZIONI SIEOG SULL'USO DELL'ECOGRAFIA IN GRAVIDANZA

*In una gravidanza a basso rischio,
in assenza di
patologie materne e/o fetali,
si ritiene sufficiente l' esecuzione di
un esame ecografico in ogni trimestre.*

Esame ecografico nel 1° trimestre

(10 – 12 settimane



- **Impianto in sede normale della camera gestazionale**
- **Presenza e vitalità dell'embrione,**
- **Datazione della gravidanza.**
- **Morfologia dell' utero**

Esame ecografico nel 2° trimestre

(20 – 21 settimane)



- Valutazione della morfologia fetale
- Valutazione dell'accrescimento fetale
- Valutazione della quantità di liquido amniotico
- Localizzazione della placenta

Esame ecografico nel 3° trimestre (30 – 34 settimane)



- Valutazione della crescita fetale
- Normalità anatomica fetale
- Quantità di liquido amniotico
- Posizione della placenta
- Presentazione fetale

NUMERO MEDIO DI ECOGRAFIE IN GRAVIDANZA (ISS INDAGINE 2002)

Nord 4.8 – 5.0

Centro 5.0 – 5.8

Sud 5.5 – 6.5

CONTROLLO DEL BENESSERE FETALE



- Non esiste evidenza scientifica dell'utilità, in termini di outcome perinatale, di effettuare CTG per età gestazionale < 40 sett.
- E' probabilmente invece utile proporre registrazione MAF

MONITORAGGIO LABORATORISTICO DELLA GRAVIDANZA FISIOLOGICA

**Un test di laboratorio deve risultare UTILE per il
paziente a scopo preventivo o diagnostico-terapeutico.**

MOTIVO DELLA PRESCRIZIONE

- **Abitudine**
- **Fornire un'idea alla paziente che tutto e di più è sotto controllo**
- **Schema razionale dettato da decreto ministeriale (DM 10/09/1998)**

Gravidanza

UTILITÀ dei test di laboratorio

- **nella classificazione del rischio della gravidanza a completamento di informazioni anamnestiche e cliniche**
- **come prevenzione primaria, per esempio nell'evitare l'esposizione di soggetti suscettibili a patogeni noti**
- **come prevenzione secondaria nell'individuazione di condizioni subcliniche evolutive**
- **nella consulenza e diagnosi prenatale**
- **nell'iter diagnostico**

La gravidanza è un evento fisiologico che comporta un potenziamento funzionale di alcuni apparati.

Le conseguenti modificazioni biochimiche e metaboliche comportano l'alterazione di alcuni parametri, ritenuti indici abituali di normalità e benessere.

TABELLA 4 - VALORI EMATOCHIMICI NORMALI IN GRAVIDANZA

Esame	Valore
Fibrinogeno	Aumentato
PT	Nella norma
PTT	Nella norma
Didimero	Assente
VES	Aumentato
Glicemia	Ridotto
Trigliceridi	Aumentato
Colesterolo	Aumentato
Proteinemia	Ridotto
Albuminemia	Ridotto
Alfa-globuline	Aumentato
Elettroliti	Nella norma o lieve riduzione
Sideremia	Ridotto
Ferritina	Ridotto
Transferrina	Aumentato
Creatininemia	Ridotto
Azotemia	Invariato o ridotto
Uricemia	Ridotto
Bicarbonati	Ridotto
Fosfatasi alcalina	Aumentato
SGOT	Nella norma
SGPT	Nella norma
5'-nucleotidasi	Nella norma

TABELLA 5 - EMOCROMO NORMALE IN GRAVIDANZA

Parametro	Valore
GB	aumentato
GR	ridotto
Hb	ridotto
Ht	ridotto
VGM	spesso ridotto
CHGM	invariato
Piastrine	normale
Volume piastrinico	normale o aumentato

TABELLA 7 - SINTOMI E RISCONTRI NORMALI ALL'ESAME DELLE URINE IN GRAVIDANZA

Pollachiuria	Sì
Poliuria	No
Disuria	No
Stranguria	No
Glicosuria	Talora anche in condizioni di euglicemia
Proteinuria	No
Bilinuria	Talora tracce di urobilinogeno
Chetonuria	Più precoce a digiuno in gravidanza
Sedimento	Nella norma, spesso leucociti

ALLEGATO B

PRESTAZIONI SPECIALISTICHE PER IL CONTROLLO DELLA GRAVIDANZA FISIOLOGICA, ESCLUSE DALLA PARTECIPAZIONE AL COSTO (MESI SOLARI APPROSSIMATI):

POSSIBILMENTE ENTRO IL TERZO MESE e comunque al primo controllo:

- EMOCROMO completo
- (H) GRUPPO SANGUIGNO ABO,Rh (D), se non eseguito in funzione preconcezionale
- AST (GOT) e ALT (GPT)
- VIRUS ROSOLIA ANTICORPI: se IgG negative, entro la 17ma settimana
- TOXOPLASMA ANTICORPI (E.I.A.): se IgG negative ripetere ogni 30-40 gg. fino al parto
- TPHA: se non eseguite in funzione preconcezionale esteso al partner
- VDRL [RPR]: se non eseguite in funzione preconcezionale esteso al partner
- HIV 1-2, ANTICORPI
- GLUCOSIO
- ES. URINE CHIMICO FISICO E MICROSCOPICO
- TEST DI COOMBS INDIRETTO: in caso di donne Rh negativo a rischio di immunizzazione il test deve essere ripetuto ogni mese; in caso di incompatibilità ABO, il test deve essere ripetuto alla 34ma-36ma settimana.

QUARTO MESE: Tra la 14ma e la 18ma settimana:

- ES. URINE CHIMICO FISICO E MICROSCOPICO In caso di batteriuria significativa

QUINTO MESE: Tra la 19ma e la 23ma settimana:

- ES. URINE CHIMICO FISICO E MICROSCOPICO In caso di batteriuria significativa

SESTO MESE: Tra la 24ma e la 27ma settimana:

- **GLUCOSIO [S/P/U/dU/La]**
- **ES. URINE CHIMICO FISICO E MICROSCOPICO** In caso di batteriuria significativa

SETTIMO MESE-1^sett.

OTTAVO MESE: Tra la 28ma e la 32ma settimana:

- **EMOCROMO COMPLETO**
- **FERRITINA:** in caso di riduzione del volume globulare medio
- **ES. URINE CHIMICO FISICO E MICROSCOPICO** In caso di batteriuria significativa

OTTAVO-prima parte

9^ MESE: Tra la 33ma e la 37ma settimana

- **VIRUS EPATITE B [HBV] ANTIGENE HBsAg**
- **VIRUS EPATITE C [HCV] ANTICORPI**
- **EMOCROMO COMPLETO**
- **ES: URINE CHIMICO FISICO E MICROSCOPICO (*)**
- **HIV 1-2 ANTICORPI** in caso di rischio anamnestico

NONO MESE: Tra la 38ma e la 40ma settimana

- **ES. URINE CHIMICO FISICO E MICROSCOPICO** In caso di batteriuria significativa

Dalla 41ma settimana:

- **ESAME CULTURALE DELL'URINA [URINOCOLTURA]** Ricerca completa microrganismi e lieviti patogeni. Incluso: conta batterica

INDAGINI BIOCHIMICHE

- ✓ **Emocromo, ripetuto almeno una volta nel terzo trimestre;**
- ✓ **Elettroforesi dell'emoglobina in donne di origine africana, asiatica o mediterranea o comunque microcitemiche;**
- ✓ **Gruppo Rh, con valutazione degli anticorpi antieritrocitari nelle donne Rh negative, o di gruppo O che abbiano o meno subito trasfusioni pregresse, e rideterminazione degli stessi nel terzo trimestre;**
- ✓ **Esame urine, eventuale urinocoltura**
- ✓ **Indagini immunologiche nei confronti delle infezioni perinatali, eventualmente ripetute periodicamente;**
- ✓ **Screening biochimico per funzionalità d'organo epatico e renale;**
- ✓ **Screening per diabete gestazionale;**
- ✓ **Screening per colonizzazione da streptococco β emolitico con tampone vagino-rettale.**

INFEZIONI E GRAVIDANZA

ANTENATAL SCREENING THAT IS NOT BASED ON ACCEPTED CRITERIA OR A WELL-DEFINED PLAN OF ACTION CAN CAUSE UNNECESSARY ANXIETY AND POTENTIALLY DANGEROUS INTERVENTION

INFECTIONS IN PREGNANT WOMEN. GWENDOLYN L GILBERT , MED J AUST 2002

QUESTIONI

- **Ansia indotta nelle gestanti**
- **Rischi degli accertamenti diagnostici**
- **Efficacia delle terapie**
- **Effetti negativi dei farmaci**
- **Eliminazione feti non affetti**
- **Costi**

ROSOLIA

RACCOMANDAZIONE RCOG 2003

Rubella susceptibility screening **should be offered** early in antenatal care to identify women at risk of contracting rubella infection and to enable vaccination in the postnatal period for the protection of future pregnancies

HIV

RACCOMANDAZIONE RCOG 2003

Pregnant women should be offered screening for HIV infection early in antenatal care because appropriate antenatal interventions can reduce mother-to-child transmission of HIV infection.

A system of clear referral paths should be established in each unit or department so that pregnant women who are diagnosed with an HIV infection are managed and treated by the appropriate specialist teams.

HBV

RACCOMANDAZIONE RCOG 2003

Serological screening for hepatitis B should be offered to pregnant women so that effective postnatal intervention can be offered to infected women to decrease the risk of mother-to-child transmission.



SIFILIDE

RACCOMANDAZIONE RCOG 2003

Screening for syphilis **should be offered** to all pregnant women at an early stage in antenatal care because treatment of syphilis is beneficial to the mother and the fetus



SCREENING DELLA TOXOPLASMOSI

RACCOMANDAZIONE RCOG 2003

Routine antenatal serological screening for toxoplasmosis should not be offered because the harms of screening may outweigh the potential benefits

CYTOMEGALOVIRUS

Based on current knowledge, **routine antenatal screening of CMV infection during pregnancy cannot be recommended**. Further research should focus on the development of a safe and effective prenatal treatment, and the development of better diagnostic tests.



Routine cytomegalovirus screening during pregnancy: is it worthwhile?

Audibert F.

J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2003 Feb

HCV

LINEE GUIDA SOGC, 2000

Universal screening for HCV is not recommended, although targeted screening should be offered to all women falling into any at-risk category. Testing should take place following adequate counselling and informed consent of the patient. (III B)
Ideally, preconception or early pregnancy evaluation should include determination of risk of infection with hepatitis C, counselling, and testing as appropriate. (III B)

Raccomandazione RCOG 2003

Pregnant women should not be offered routine screening for hepatitis C virus because there is insufficient evidence on its effectiveness and cost effectiveness

VARICELLA

Antenatal screening tests **should not be offered** routinely, but only to women of child-bearing age

Infections in pregnant women

Gwendolyn L Gilbert

The Medical Journal of Australia 4 March 2002 176 5: 229-236

HERPES SIMPLEX

Screening non raccomandato

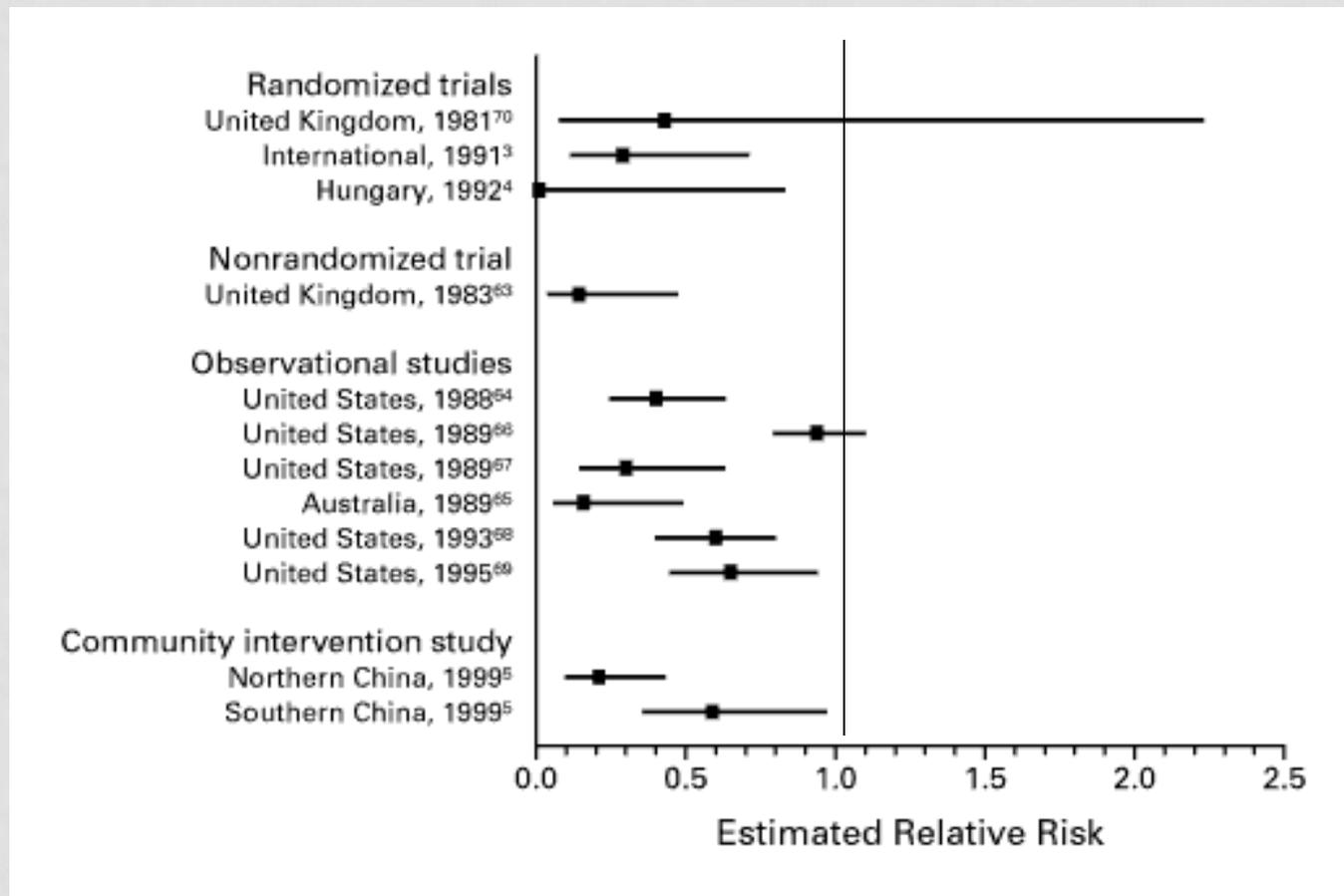


A livello internazionale si raccomanda da tempo a tutte le donne con anamnesi negativa per DTN che pianificano, o a rischio di gravidanza, l'assunzione quotidiana di multivitaminici contenenti 0.4-0.8 mg di acido folico almeno un mese prima del concepimento e per tutto il primo trimestre di gravidanza e alle donne a rischio per precedente feto affetto un dosaggio quotidiano di 4 mg di acido folico per ridurre il rischio di ricorrenza

ACIDO FOLICO

Protezione nei confronti di:

- SPINA BIFIDA
 - ANENCEFALIA
-
- DIFETTI DEL CUORE SETTALI E TRONCOCONALI
 - LABIOPALATOSCHISI
 - ALTRE MALFORMAZIONI



Rischi relativi stimati (odds ratio) di DTN associati all'assunzione periconcezionale di acido folico (tratto da: Botto LD, et al: Neural tube defects. N Engl J Med 341: 1509-1519, 1999).

OSSERVANDO SOLO L'ULTIMO STUDIO DI INTERVENTO CONDOTTO IN DUE ZONE DELLA CINA, NEL NORD CON INCIDENZA DI BASE ELEVATA (**6.5 PER MILLE**) E NEL SUD CON INCIDENZA DI BASE BASSA (**0.8 PER MILLE**), SI PUÒ OSSERVARE CHE LA RIDUZIONE DEL RISCHIO VARIA.

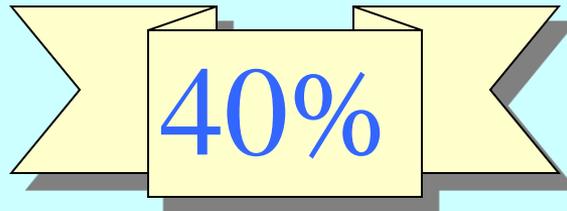
Più elevata, dell'85% al Nord

Più bassa, del 40% al Sud

POICHÉ IN ITALIA L'INCIDENZA DI BASE
(CONSIDERANDO ANCHE LE PERDITE FETALI)
SI AGGIRA INTORNO ALLO

0.7 – 1.0 PER MILLE

È IPOTIZZABILE UNA RIDUZIONE DEL



40%

DEL RISCHIO DI DIFETTI DEL TUBO NEURALE GRAZIE
ALL'ASSUNZIONE PERICONCEZIONALE DI
ACIDO FOLICO

E' PROBABILE CHE, ANCHE SE UNA PARTE DELLE DONNE ITALIANE ASSUME SUPPLEMENTI CONTENENTI ACIDO FOLICO, LA MAGGIOR PARTE DI ESSE NON INIZI PRIMA DEL CONCEPIMENTO MA SOLO SUCCESSIVAMENTE, PER LO PIÙ DOPO LA 5° SETTIMANA DI GRAVIDANZA, CON SCARSO O NULLO EFFETTO PROTETTIVO

EPIDEMIOLOGIA DELL'USO DEI FARMACI IN GRAVIDANZA

- Il 90 % delle donne in gravidanza usa farmaci da prescrizione o da banco, droghe sociali (alcohol, tabacco), droghe illecite
- I farmaci piu' usati sono: polivitamici (+ ferro + minerali), antimicrobici, analgesici, antiemetici, tranquillanti
- Nello studio DUP, fatto in 22 nazioni Italia inclusa, l'86 % delle gravide usava una media di 2.5 farmaci (range 1-13), di cui il 50.5 % erano ferro e vitamine

(Marchetti, 1993)

CONSULENZA FARMACOLOGICA IN GRAVIDANZA (1): IN GENERALE

- E' un problema del ginecologo, ospedaliero o consultoriale, del medico di base, del genetista, del farmacista, dell'ostetrica, del farmacologo, del neonatologo, dell'assistente sociale e sanitaria
- A livello teorico nessun farmaco dovrebbe essere somministrato alla donna gravida
- Nella pratica vi sono esigenze quotidiane di trattare patologie della gravidanza, in cui il rischio per madre e feto puo' essere peggiore che non il rischio da farmaci

CONSULENZA FARMACOLOGICA IN GRAVIDANZA (2): IN PRATICA

- Quasi sempre e' possibile trovare un farmaco utilizzabile senza rischi per ogni patologia
- Ogni malattia ed ogni sua possibile terapia vanno valutate singolarmente, ponderando rischi e benefici, individuando le possibili alternative terapeutiche, che risultino migliori (piu' efficaci e meno dannose) per madre e feto

CONSULENZA FARMACOLOGICA

IN GRAVIDANZA (3):

IL DRAMMA IN 4 PUNTI

1. La suscettibilità' agli agenti teratogeni e' determinata geneticamente
2. Il periodo di esposizione ha importanza critica
3. L'effetto teratogeno e' dose-dipendente
4. Gli agenti teratogeni possono agire sinergicamente

LA "RETE DELLE CAUSE"

- Elementi essenziali per un danno da farmaci: 3
- 1. donna gravida e sue caratteristiche biologiche 4
- 2. organismo da danneggiare (embrione, sue caratteristiche biologiche (inclusa la genetica))
- 3. condizioni facilitanti o predisponenti
- 4. farmaco assunto e suoi passaggi metabolici

Principali modificazioni fisiologiche in gravidanza (1)

Circolazione

- aumento del volume ematico
- diversa redistribuzione osmotica
- aumento dell'acqua nell'organismo (maggiore a livello extracellulare)
- diminuzione della resistenza vascolare sistemica
- diminuzione della pressione arteriosa
- diminuzione della sensibilità vascolare all'angiotensina
- aumento della PO₂ arteriosa
- diminuzione della PCO₂ arteriosa

Tiroide

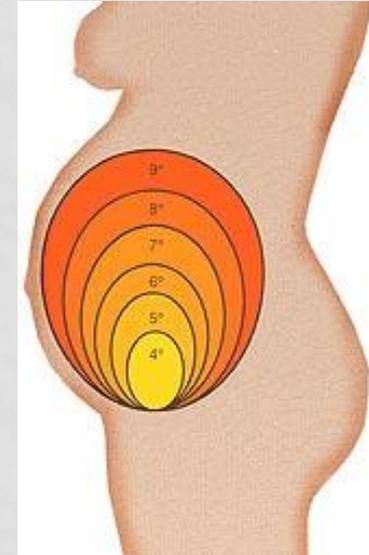
- aumento del metabolismo basale
- aumento del T₄ sierico totale
- aumento del T₃ sierico totale
- diminuzione dell'uptake del T₃
- aumento del T₄ libero
- aumento del TSH tra primo trimestre e termine di gravidanza
- diminuzione del TSH a termine di gravidanza
- aumento della thyroxine-binding globulin

Fegato

- flusso ematico invariato
- aumento del metabolismo
- aumento degli enzimi epatici
- aumento della produzione di binding proteins
- aumento della sintesi di trigliceridi

Sistema digestivo

- ridotta pressione intraesofagea
- ritardato svuotamento gastrico
- allungato tempo di transito gastrico



Principali modificazioni fisiologiche in gravidanza (2)

Polmoni

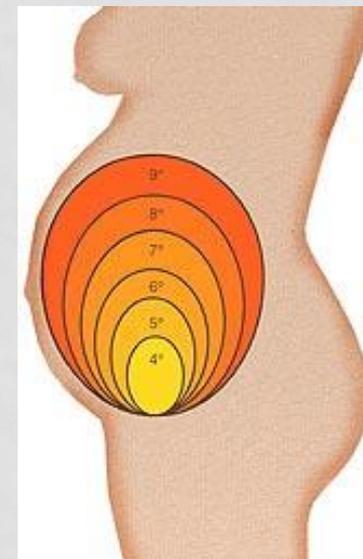
- aumento del flusso ematico polmonare
- innalzamento del diaframma
- aumento del volume corrente
- aumento della ventilazione minuto
- riduzione del volume residuo
- lieve aumento del volume di riserva inspiratoria
- diminuzione del volume di riserva espiratoria
- lieve diminuzione della capacità polmonare totale
- lieve aumento della frequenza respiratoria
- dispnea
- aumento della pO_2
- diminuzione della pCO_2
- pH invariato

Cuore

- aumento della gittata cardiaca
- aumento della frequenza cardiaca

Reni

- aumento del volume renale
- aumento del flusso ematico renale (diminuzione al 3° trimestre)
- aumento del filtrato glomerulare
- aumento del riassorbimento tubulare
- aumento della clearance della creatinina
- aumento del rapporto renina/aldosterone



Principali modificazioni fisiologiche in gravidanza (3)

Utero

- aumento del volume uterino
- aumento del flusso ematico

Placenta

- aumento del flusso ematico
- aumento dello spessore
- aumento della superficie
- aumento della liposolubilità

Seno

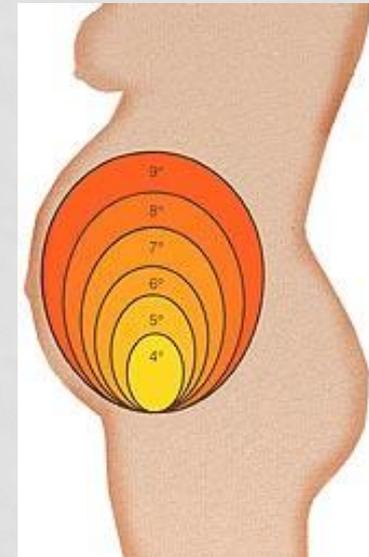
- aumento di volume

Cute

- aumento superficie
- aumento perfusione
- aumento idratazione

Altro

- aumento del volume corporeo (BMI, body mass index)
- diminuzione delle proteine totali
- diminuzione della glicemia
- aumento di lipidi, lipoproteine, apolipoproteine
- aumento della ritenzione di calcio e sodio
- aumento del consumo di ossigeno
- aumento della albumina fetale



FARMACI E TIPO DI TRANSFER MADRE-FETO

- **Transfer di tipo 1 (completo):** si equilibrano rapidamente nel compartimento materno e fetale; hanno $PM < 500$ (la maggior parte dei farmaci)
- **Transfer di tipo 2 (eccessivo):** pochi farmaci che raggiungono concentrazione $>$ nel feto
- **Transfer di tipo 3 (incompleto):** farmaci che raggiungono nel feto concentrazione $<$; farmaci con $PM > 500$ e molecole molto dissociate
- **Transfer non definito:** farmaci con dati variabili o contraddittori

ESEMPI DI TRANSFER

- **Transfer di tipo 1 (completo):** amoxicillina, ampicillina, caffeina, clonidina, fenitoina, fosfomicina, lorazepam, metildopa
- **Transfer di tipo 2 (eccessivo):** acido valproico, diazepam, ketamina, meperidina
- **Transfer di tipo 3 (incompleto):** acido folico, betametasone, carbamazepina, cefalosporine, furosemide, metoclopramide, piperacillina, ritodrina, tiroxina
- **Transfer non definito:** atropina, digitossina, teofillina, zidovudina (AZT)

TIPO DI DIFFUSIONE

TRANSPLACENTARE

- **Diffusione semplice o passiva:** tende ad uniformare le concentrazioni tra un compartimento ove la concentrazione e' piu' alta e l'altro ove e' piu' bassa; non richiede dispendio di energia
- **Diffusione facilitata:** occorre un carrier (proteina); non richiede dispendio di energia
- **Trasporto attivo:** implica consumo di energia, anche contro il gradiente di concentrazione; puo' essere inibito da alcuni processi metabolici e fisici (es.: temperatura organica)
- Altri meccanismi: **fagocitosi, pinocitosi, rottura di membrane placentari, gradienti elettrochimici**

TIPO DI DIFFUSIONE

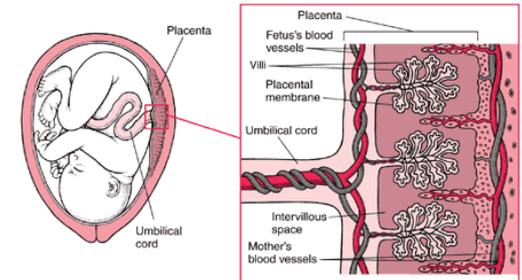
TRANSPLACENTARE: ESEMPI

- **Diffusione semplice o passiva (non consuma energia):** barbiturici, benzodiazepine, alcool etilico, marijuana, vitamina C (a livelli sierici elevati)
- **Diffusione facilitata (occorre un carrier, ma non consuma energia):** glucosio, alfametildopa, cefalexina
- **Trasporto attivo (consuma energia):** Ca, Na, K, folati, Vit. B1, B2, B3, B6, B12, vit. C (in condizioni normali)

STADI DELLA DIFFUSIONE TRANSPLACENTARE

How Drugs Cross the Placenta

Some of the fetus's blood vessels are contained in tiny hairlike projections (villi) of the placenta that extend into the wall of the uterus. The mother's blood passes through the space surrounding the villi (intervillous space). Only a thin membrane (placental membrane) separates the mother's blood in the intervillous space from the fetus's blood in the villi. Drugs in the mother's blood can cross this membrane into blood vessels in the villi and pass through the umbilical cord to the fetus.



In ogni caso il transfer di sostanze dalla madre al feto avviene in due stadi

1° : dalla circolazione materna alle cellule del sinciziotrofoblasto

2° : dal sinciziotrofoblasto alla circolazione fetale

ACCUMULO ED ELIMINAZIONE NEL FETO

Al passaggio transplacentare di un farmaco si associa il suo accumulo nel feto

Il modo piu' semplice per valutarlo e' il rapporto tra la concentrazione ematica fetale e quella materna (F/M ratio)

Per valutare gli effetti sul feto occorre tener presente anche la esposizione cumulativa al farmaco e la velocita' di eliminazione del farmaco

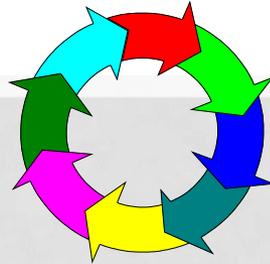
I fattori che entrano in gioco sono quindi:

- 1. tipo di farmaco e sua dose**
- 2. tipo di transfer**
- 3. tipo di diffusione**
- 4. accumulo nel feto**
- 5. velocita' di eliminazione**



IL DANNO DA FARMACI E' VARIABILE

Da nulla



a tutto

Possibili azioni

1. Danno diretto sull'embrione, con esito letale, tossico o teratogeno
2. Alterazioni della circolazione placentare, con danni agli scambi metabolici madre-feto
3. Modifiche del tono muscolare uterino, con danni metabolici o compressivi sul feto
4. Modificazioni biochimiche materne

IL PERIODO DEL CONTATTO

- Il rischio massimo per il feto si può avere nel primo trimestre (organogenesi); in questo periodo la placenta non è ancora ben differenziata e non c'è barriera
- **Periodo preimpianto:** vale la legge del tutto o del nulla
- **Organogenesi** (18°-60° giorno dal concepimento): nessun danno, aborto, difetti anatomici, difetti funzionali, tumori; ogni organo ha il suo periodo critico di sensibilità
- **Dopo l'organogenesi:** minime possibilità di danno anatomico; alcune possibilità di danno funzionale

PERIODI DI SENSIBILITA' (GG. DAL CONCEPIMENTO)

- 18°-25° giorno: anomalie del tubo neurale
- 25°-30° giorno: occhio
- 24°-36° giorno: arti
- 20°-40° giorno: cuore
- 56°-72° giorno: genitali esterni
- 18° giorno-nascita: cervello, scheletro, (genitali)

LE CLASSIFICAZIONI DI RISCHIO PER I FARMACI IN GRAVIDANZA



- Diversi enti ed istituzioni hanno cercato di attribuire ai farmaci dei “fattori di rischio” che permettessero al medico di orientarsi nella prescrizione
- Le classificazioni piu’ note sono quella americana della FDA, quella australiana della ADEC, quella svedese della FASS, e quella della comunita’ europea (CPMP)
- Il Ministero della Sanita’ italiano utilizza quella della FDA

LE CLASSIFICAZIONI DI RISCHIO PER I FARMACI IN GRAVIDANZA: CRITICHE



- Sono decisamente schematiche, e non sono capaci di tener conto di tutti gli elementi biologici che entrano in gioco nel possibile determinismo del danno
- La Teratology Society nel 1993 ha proposto di abbandonare la classificazione della FDA
- Vi sono studi di confronto che hanno trovato lo stesso farmaco collocato in classi di rischio diverse nelle diverse classificazioni

CLASSIFICAZIONE FDA DEI FARMACI PER LA GRAVIDANZA

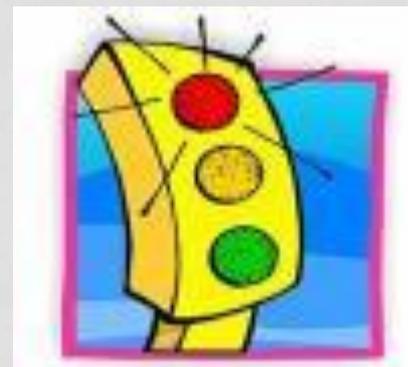


- **Classe A:** no rischi in studi umani controllati
- **Classe B:** no rischi in studi animali; non studi controllati sull'uomo
- **Classe C:** effetti teratogeni in studi animali, ma non sull'uomo
- **Classe D:** evidenza di rischio fetale umano, ma talora i benefici possono superare i rischi
- **Classe X:** studi ed esperienze mostrano rischi fetali superiori ad ogni possibile beneficio
- **NB: < 1% in classe A; 70 % in classe C**

FARMACI DANNOSI

Tabella 2.1 Alcuni farmaci e gruppi di farmaci ritenuti capaci di effetto teratogeno per l'uomo

- ACE-inibitori (benazepril, captopril, enalapril, ed altri)	- Fenitoina (idantoina)
- Alchilanti (busulfan, clorambucil, ciclofosfamide, mecloretamina)	- Fenobarbitale
- Androgeni (testosterone e suoi esteri, steroidi sintetici ad attività anabolizzante, quali metandriolo, metiltestosterone, danazolo, normetandrone, progestinici 19-nor derivati)	- Griseofulvina
- Anfetamine	- Imipramina
- Anticolinergici	- Inibitori degli androgeni (finasteride ed altri)
- Antidepressivi triciclici	- Inibitori dell'acido folico
- Antidiabetici orali (sulfaniluree, biguanidi)	- Isotretinoina ed altri retinoidi
- Antitiroidei (carbimazolo, metimazolo)	- Lito carbonato
- Barbiturici	- Misoprostolo
- Benzodiazepine	- Ormoni sessuali (estrogeni e progestinici sintetici)
- Carbamazepina	- Parametadione
- Chinina	- Penicillamina
- Cimetidina	- Serotonina
- Citotossici (aminopterina, metotrexate, azauridina, citarabina, 5-fluoro-uracile)	- Sodio valproato
- Dietilstilbestrolo (DES)	- Streptomicina (diidrostreptomicina, canamicina)
- Etanolo (alcool)	- Talidomide
- Ergotamina	- Tetraciclina
- FANS	- Trimetadione
	- Trimetoprim
	- Triamterene
	- Vitamina A
	- Vitamina D
	- Warfarin e altri anticoagulanti orali



Arisi E., Farmaci in
gravidanza, 2002

FARMACI SICURI



- eparina
- insulina
- nitrofurantoina (evitare dopo 34° sett)
- teofillina, aminofillina
- cortisone
- betamimetici
- alfametildopa
- calcioantagonisti
- tiroxina
- propiltiouracile

ANTIBIOTICI SICURI



- cefalosporine
- clindamicina
- eritromicina base
- etambutolo
- fosfomicina trometalolo
- lincomicina
- penicilline e derivati (ampicillina e simili)
- spectinomomicina

I TOCOLITICI

- Ritodrina-Isossisuprina :
- Mancano studi nel primo trimestre, ma la mancata segnalazione sull'uso nel lungo periodo e l'assenza di azione teratogena nell'animale fanno presupporre assenza di rischio riproduttivo

- Atosiban :
- Studi sull'animale e l'uso nell'uomo non hanno mostrato effetti teratogeni

FANS 1

- Gruppo eterogeneo di composti la cui azione è basata sulla inibizione delle ciclo-ossigenasi, enzimi responsabili della biosintesi delle prostaglandine

FANS 2

- Salicilati: Acido acetilsalicilico
- 1° trimestre: non associato a rischio piu' elevato di difetti congeniti (che non possono essere esclusi per l'azione di vasocostrizione o ipoperfusione)
- 3° trimestre : a dosi elevate chiusura prematura del dotto di Botallo
- Anilidi : Paracetamolo
- Non evidenziati effetti dannosi
- Farmaco di prima scelta in gravidanza per dolori di media gravita' ed antipiretico

FANS 3

- Derivati dell'acido acetico (indometacina, sulindac, diclofenac) : oligidramnios, chiusura precoce dotto di Botallo con ipertensione polmonare, enterocolite necrotizzante, emorragia intracranica e lesioni cerebrali in < 1000 grammi
- Oxicam: non vi sono studi
- Derivati acido propionico (ibuprofene, naprossene, ketoprofene) : oligidramnios, chiusura precoce dotto di Botallo con ipertensione polmonare, enterocolite necrotizzante, emorragia intracranica e lesioni cerebrali in < 1000 grammi

VITAMINE

- Vitamine idrosolubili (C, B1, B2, B3 niacina, B6, ac.folico, B12) : non si accumulano e non danno problemi
- Vitamine liposolubili (A, D, E, K): si depositano nell'organismo e possono dare tossicità da accumulo
- Rischio di ipervitaminosi A : > 30000 U.I./die (fabbisogno in gravidanza 800 mcgr; 1 U.I.=3.33 mcgr; 800 mcgr=2664 U.I.)

VACCINI SICURI E NO

• **Permessi:**

- con virus o germi morti o inattivati (colera, rabbia, peste, polio im, epatite A e B, influenza)
 - anatossine-tossoidi (tetano, difterite)
 - immunoglobuline umane
-
- vaccini desensibilizzanti



• **Vietati:**

- con germi vivi o attenuati (rosolia, morbillo, parotite, polio os)
- immunoglobuline eterologhe



FARMACI ELIMINATI PIU' LENTAMENTE (OCCORRE DIMINUIRE LE DOSI)

- caffeina (clearance ridotta ed emivita aumentata 3 volte, da 3.5 ore a 10.5 ore)
- lidocaina (lignocaina)

I FARMACI DA BANCO



- I farmaci da banco (OTC, Over-The-Counter) sono ampiamente usati dalla popolazione in generale e dalle donne gravide
- La loro vendita libera li fa ritenere sicuri, ma non e' sempre cosi'; molti di essi non hanno subito test estesi, ne' sono stati provati in gravidanza
- Vanno utilizzati con le stesse precauzioni di tutti gli altri farmaci
- Possono interferire con l'assorbimento di altri farmaci e di altri OTC (es. i multivitaminici riducono il gia' scarso assorbimento del ferro)

I FITOTERAPICI

- Le conoscenze di farmacocinetica solitamente sono scarse
- Evitare l'uso di erbe al primo trimestre
- Le sostanze piu' dannose sono gli oli essenziali e gli alcaloidi, tutte dotate di alta diffusibilita'



Farmacovigilanza news, n.12-13, 2003

I FITOTERAPICI CONTROINDICATI



- Neuro-cardiostimolanti :
- Caffaina, nicotina, efedra, noce moscata, arancio amaro
- Sostanze con oli essenziali, in particolare quelli ricchi di chetoni :
- China, assenzio, ruta, lassativi antrachinonici (aloe, cascara, senna), melograno, chenopodio, ginepro, prezzemolo, menta, calamo aromatico, cannella, issopo, salvia

I FITOTERAPICI CONTROINDICATI



- Contenenti alcaloidi pirrolizidinici:
- Borragine, farfara, consolida, farfaraccio, senecione, ecc.
- Anche piante efficaci possono avere problemi (lo zenzero che e' dimostrato attivo contro nausea e vomito, puo' contenere nel rizoma sostanze ad attivita' mutagena)
- Il Ministero della Salute aveva in passato inibito l'uso in gravidanza di alcuni integratori con: ginkgo biloba, citrus aurantium, riso rosso fermentato

DROGHE SOCIALI (1) : FUMO DI SIGARETTA

- Solo il 20 % delle donne che fumano smettono in gravidanza
- La cotinina, metabolita della nicotina, potenzia l'azione vasocostrittrice della PGE2
- Conseguenze: riduzione del peso fetale, difetti cardiaci-al cervello-alla faccia, morte improvvisa (SIDS), placenta previa, distacco intempestivo di placenta, > problemi di comportamento
- Evitare anche il fumo di seconda mano

DROGHE SOCIALI (2): ALCOOL

- Alcool etilico, etile, etanolo (PM 600-1000)
- E' causa principale di difetti neonatali (2/1000)
- FAS (ritardo di crescita, danni SNC, dismorfie cranio-facciali, altri segni)
- ARND (problemi neurocomportamentali)
- Grossa bevitrice : > 12 grammi /die (> un bicchiere), ovvero > 100 grammi / settimana

DROGHE SOCIALI (3): CAFFEINA

- **Il farmaco piu' diffuso al mondo**
- **Caffe', the', cioccolato, farmaci**
- **Clearance ridotta ed emivita aumentata 3 volte, da 3.5 ore a 10.5 ore**
- **Stimola il feto con aumento del ritmo cardiaco e della frequenza respiratoria**
- **Riduzione del flusso ematico placentare**
- **Riduzione dell'assorbimento di ferro**
- **Parto prematuro, basso peso**
- **Massimo 2-3 tazze**

“LINEE GUIDA” PER LA PRESCRIZIONE DI FARMACI IN GRAVIDANZA: CONCETTI BASE

- In generale l'effetto dannoso e' legato ad un uso prolungato del farmaco
- Si deve ricorrere all'uso dei farmaci solo se necessari
- In molte patologie croniche la terapia non puo' essere interrotta
- Vi sono farmaci utilizzabili tranquillamente in ogni patologia, eccetto casi particolari
- Vanno preferiti farmaci piu' vecchi e piu' collaudati nell'uso