



“ **Raccomandazioni per il counseling preconcezionale** ”

Aggiornamento Luglio 2011

Progetto “Pensiamoci Prima”

ICBD

Alessandra Lisi International Centre
on Birth Defects and Prematurity
per il

Centro per la Prevenzione e Controllo delle Malattie
CCM, Ministero della Salute



Alessandra Lisi International Cent e on Birth Defects and Prematurity



Ministero della Salute



Centro nazionale per la prevenzione
e il controllo delle malattie
Network per la prevenzione e la sanità pubblica

Progetto coordinato da:

Professor Pierpaolo Mastroiacovo,

Professore Ordinario di Pediatria, Direttore “Alessandra Lisi International Centre on birth Defects and Prematurity” e “Centre of the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research”.

Le Raccomandazioni sono state redatte da: Giovanni Battista Ascone, Dante Baronciani, Renata Bortolus, Marco De Santis, Faustina Lalatta, Pierpaolo Mastroiacovo (coordinatore), Giocchino Scarano, Alberto Tozzi.

Discusse e approvate il 26 Giugno 2009 da:

ACP - Associazione Culturale Pediatri

AGEO - Associazione Ginecologi Extra Ospedalieri

FIOG - Federazione Italiana di Ostetricia e Ginecologia

AGICO - Associazione Ginecologi Consultoriali

AGUI - Associazione Ginecologi Universitari Italiani

AOGOI - Associazione Ostetrici Ginecologi Ospedalieri Italiani

APEL - Associazione Pediatri Extraospedalieri Liguri

CFC - Confederazione Italiana Consultori Familiari di Ispirazione Cristiana

CIPe - Confederazione Italiana Pediatri

FIMMG - Federazione Italiana Medici Medicina Generale

FIMP - Federazione Italiana Medici Pediatri

FNCO - Federazione Nazionale Collegi Ostetriche

Regione Piemonte-ASL 4

SaperiDoc

SIEOG - Società Italiana Ecografia Ostetrica e Ginecologica

SIGO - Società Italiana Ginecologia Ostetrica

SIGU - Società Italiana Genetica Umana

SIMG - Società Italiana Medicina Generale

SIMGePeD - Società Italiana Malattie Genetiche Pediatriche e Disabilità Congenite

SIN - Società Italiana Neonatologia

SIP - Società Italiana di Pediatria

Introduzione	5
Raccomandazioni	
Valutazione periodica dei desideri riproduttivi	
Raccomandazione 1 – Procreazione responsabile	11
Stato di salute: Obesità, magrezza, malattie croniche, uso farmaci	
Raccomandazione 2 - Sovrappeso e obesità	13
Raccomandazione 3 - Magrezza eccessiva	16
Raccomandazione 4 - Ipertensione	17
Raccomandazione 5 - Diabete	18
Raccomandazione 6 - Epilessia	21
Raccomandazione 7 - Ipo e iper-tiroidismo	23
Raccomandazione 8 - Iper-fenilalaninemia	25
Raccomandazione 9 - Trombofilie	26
Raccomandazione 10 - Altre malattie croniche	28
Raccomandazione 11 - Farmaci e diagnostica con radiazioni ionizzanti	32
Precedenti gravidanze e malattie genetiche	
Raccomandazione 12 - Precedenti gravidanze	35
Raccomandazione 13 - Malattie genetiche	37



Infezioni: vaccinazioni, trattamento, norme igieniche

Raccomandazione 14 - Varicella 40

Raccomandazione 15 - Rosolia 42

Raccomandazione 16 - Epatite B 44

Raccomandazione 17 - Toxoplasmosi 46

Raccomandazione 18 - Infezione da CMV 48

Raccomandazione 19 - Infezione da HIV 51

Raccomandazione 20 - Sifilide 52

Raccomandazione 21 - Infezione da Chlamydia 54

Raccomandazione 22 - Altre infezioni ed altre vaccinazioni 56

Alimentazione, folati, acido folico, altre vitamine ed oligoelementi

Raccomandazione 23 - Alimentazione 57

Raccomandazione 24 - Folati, acido folico, altre vitamine e oligoelementi 59

Fumo, bevande alcoliche e agenti ambientali

Raccomandazione 25 - Fumo di sigaretta 63

Raccomandazione 26 - Bevande alcoliche 65

Raccomandazione 27 - Sostanze stupefacenti 68

Raccomandazione 28 - Rischi ambientali 70



Gli esiti avversi della riproduzione

Gli esiti avversi della riproduzione (EAR) comprendono tutte le condizioni che impediscono alla coppia di realizzare con successo il proprio progetto riproduttivo: avere un figlio sano. Vengono quindi comprese sotto questa denominazione la subfertilità e l'infertilità, l'aborto spontaneo, l'interruzione volontaria della gravidanza, le varie patologie della gravidanza (es.: gravidanza ectopica, placenta previa, distacco di placenta, eclampsia), e le patologie feto-neonatali (es.: prematurità, restrizione della crescita fetale, malformazioni) con le loro conseguenze a distanza (es.: disturbi funzionali, deficit cognitivi, disabilità, morte).

Come per tutte le patologie umane va effettuato ogni sforzo dapprima nel campo della prevenzione primaria. Quando la prevenzione primaria è inattuabile o inefficace, è necessario affrontare i problemi con approcci diversi: prevenzione secondaria e/o appropriati trattamenti medico-chirurgici con l'ideale assistenza socio-sanitaria integrata.

Nel campo della prevenzione degli EAR il paradigma che è stato sviluppato negli ultimi decenni ha individuato all'interno delle cure materno-infantili varie modalità di intervento per ridurre il danno psico-socio-sanitario associato a queste condizioni. In particolare è stato posto l'accento sulla necessità di un'assistenza precoce e competente alla gravidanza. Più recentemente il paradigma ha incluso anche le cure preconcezionali poiché vi sono ampie dimostrazioni che alcuni specifici interventi, e più in generale la promozione della salute della donna prima del concepimento e nelle prime settimane dello sviluppo embrionale, consentono di ridurre la frequenza di alcuni specifici EAR. L'esempio più calzante e rilevante a questo proposito è rappresentato dalla supplementazione preconcezionale, proseguita nel primo trimestre di gravidanza, con la vitamina acido folico in grado di ridurre del 40-70% il rischio di difetti del tubo neurale (anencefalia e spina bifida) e probabilmente di altre malformazioni tra cui alcune cardiopatie congenite e schisi del labbro e del palato.

Frequenza degli EAR

La frequenza degli EAR nel loro insieme non è nota. Conosciamo abbastanza bene la frequenza di alcuni di essi, vedi la tabella sottostante in cui sono riportati i dati che si riferiscono alla popolazione italiana o la migliore stima possibile su dati di letteratura internazionale.



Esempi di esiti avversi della riproduzione e loro frequenza

Esito avverso della riproduzione	Frequenza	Referenza
Problemi di fertilità	10 – 15 %	Evers JL. Lancet. 2002; 360(9327):151-9.
Aborto spontaneo	17 – 22 %	García-Enguádanos A et al. EJOGRB. 2002; 102(2):111-9
Diabete gestazionale	0,9 %	Nilsen et al., Ped Perinat Epidem 2009; 23:597-608
Pre-eclampsia	4,0 %	Nilsen et al., Ped Perinat Epidem 2009; 23:597-608
Distacco di placenta	0,4 %	Nilsen et al., Ped Perinat Epidem 2009; 23:597-608
Prematurità	6,5 %	CeDAP – Ministero della Salute 2005
Restrizione crescita fetale	3-5-10%	Basato su definizione
Basso peso neonatale (< 2.500)	6,8 %	CeDAP – Ministero della Salute 2005
Malformazioni	2 – 6 % ¹	Mastroiacovo P. Prospettive Pediatria 2008, 38 (149-150), 59-72
Morte improvvisa (SIDS)	<0,013%	Montomoli et al., Ped Perinat Epidem 2004, 18:336-43
Paralisi cerebrali	0,2%	Paneth et al., Clin Perinatol 2006, 33:251-67
Malattie genetiche infantili	0,54% ²	Rimoin et al., Principles of Medical Genetics, 2002 pag 123
Alcuni tumori congeniti	Non valutata nell'insieme, difficoltà di definizione	
Disabilità congenite	Non valutata nell'insieme, difficoltà di definizione	
Natimortalità	0,28 %	CeDAP – Ministero della Salute 2005
Mortalità infantile	0,37 %	ISTAT, 2005
Mortalità infantile per malformazioni	28,5 %	Mastroiacovo P. ProspettivePediatria 2008, 38 (149-150), 59-72

¹ Malattie genetiche da anomalie di singoli geni (0,36%) e da anomalie cromosomiche (1,8%) identificabili entro i primi 25 anni di vita.

² Variabile in base alla gravità e all'età di diagnosi considerata

Il counseling preconcezionale

Il counseling preconcezionale (CP) può essere definito come: “uno spazio di attenzione non episodico, integrato nella propria attività quotidiana, a variabile intensità comunicativa, in cui qualunque sanitario di fiducia (Farmacista, Genetista, Ginecologo, MMG, Ostetrica, Neonatologo, Pediatra, Specialista di settore) utilizzando le proprie conoscenze scientifiche

e le proprie abilità comunicative, propone alla donna (coppia) in età fertile, o in vista di una gravidanza, una o più raccomandazioni per ridurre i rischi biomedici, comportamentali e sociali associati agli esiti avversi della riproduzione, tenendo conto dei suoi (loro) valori, dei suoi (loro) stili di vita, della sua (loro) storia clinica, riproduttiva e familiare.

Raccomandazioni per il counseling preconcezionale

Il presente documento “Raccomandazioni per il counseling preconcezionale” è indirizzato a tutti i professionisti sanitari che a vario titolo sono coinvolti nella promozione della salute materno-infantile e che si trovano nella condizione di eseguire un CP alla donna / coppia che non esclude la possibilità di avere un bambino o che ha programmato di avere un bambino nel breve periodo. Le raccomandazioni qui presentate sono state scelte da un panel di 8 esperti italiani¹ che hanno adattato le raccomandazioni effettuate da esperti Statunitensi² e Olandesi³, e tenuto conto della letteratura più recente. La presente stesura delle raccomandazioni è stata effettuata nel Luglio 2011 dai coordinatori del progetto Pensiamoci Prima apportando minime modifiche di aggiornamento e di stile al documento approvato, in una riunione svoltasi a Roma il 26 Giugno 2009, da 21 organizzazioni del settore materno-infantile indicate in appendice.

Alcune importanti precisazioni

1. Le Raccomandazioni volutamente non affrontano in alcun modo tematiche tipiche della gravidanza. Ciò che viene raccomandato al professionista sanitario nei confronti di una donna che sa già di essere incinta fa parte di un campo diverso, affrontato dalle Linee Guida per la Gravidanza Fisiologica⁴.
2. Il documento qui proposto è volutamente sintetico. Per maggiori informazioni sulla scelta degli argomenti in esame e sul rationale delle varie raccomandazioni consultare le pubblicazioni statunitensi e olandesi citate sopra e le “Lezioni di Aggiornamento” sul sito www.pensiamociprima.net (Area “Personale Sanitario”, sezione “Per saperne di più”)

¹ Giovanni Battista Ascone, Dante Baronciani, Renata Bortolus, Marco De Santis, Faustina Lalatta, Pierpaolo Mastroiacovo (coordinatore), Gioacchino Scarano, Alberto Tozzi.

² Jack BW, Atrash H, Coonrod DV, Moos MK, O'Donnell J, Johnson K. The clinical content of preconception care: an overview and preparation of this supplement. Am J Obstet Gynecol. 2008 Dec;199(6 Suppl 2):S266-79.

³ Heath Council of the Netherlands.. (a) Preconception care: a good beginning (b) Towards an optimal use of folic acid The Hague; HCN 2007 and 2008. <http://www.gr.nl/pdf.php?ID=1598&p=1>

⁴ Sistema Nazionale per e Linee Guida. Gravidanza Fisiologica. Linea Guida 20. Novembre 2010



3. L'ordine di presentazione delle varie raccomandazioni segue l'ordine di esecuzione del counseling preconcezionale come indicato nel pro-memoria per il professionista sanitario, disponibile su www.pensiamociprima.net (Area "Personale Sanitario", sezione "Come eseguire un counseling preconcezionale")
4. Le raccomandazioni contenute in questo documento non sono state classificate, come di solito avviene in una linea guida, in base alla forza della raccomandazione e in base alle "prove" (o evidenze) disponibili nella letteratura scientifica. Gli esperti italiani e le organizzazioni scientifiche che hanno condiviso le raccomandazioni, hanno ritenuto infatti che tutte le raccomandazioni contenute nel documento debbano essere realizzate nel periodo preconcezionale perché sostenute da forti evidenze o da un robusto e condiviso buon senso. Va da sé che alcune raccomandazioni devono essere attuate solo nel periodo preconcezionale (es.: vaccinazione per rosolia e varicella), altre iniziate non appena la donna sa di essere incinta (es.: astensione dal fumo), se non realizzate già nel periodo preconcezionale.

Riferimenti bibliografici raccomandati

- ✓ Mastroiacovo P, Baronciani D, Bortolus R. Prevenzione primaria degli esiti avversi della riproduzione attraverso la promozione della salute preconcezionale. Quaderni ACP, 17(4):148-153, 2010.
- ✓ Baronciani D, Mastroiacovo P. ... pensarci prima? La parola e la cura. Dossier Intorno alla nascita. 2009:17-21
- ✓ Bille C, Andersen AM. Preconception care. BMJ. 2009 Feb 12;338:b22.
- ✓ Atrash H, Jack BW, Johnson K. Preconception care: a 2008 update. Curr Opin Obstet Gynecol. 2008 Dec;20(6):581-9.
- ✓ Dunlop AL, Jack B, Frey K. National recommendations for preconception care: the essential role of the family physician. J Am Board Fam Med. 2007 Jan-Feb; 20(1):81-4.
- ✓ Johnson K et al. Recommendations to improve preconception health and health care-United States. MMWR Recomm Rep. 2006 Apr 21;55(RR-6):1-23.
- ✓ Atrash HK, Johnson K, Adams M, Cordero JF, Howse J. Preconception care for improving perinatal outcomes: the time to act. Matern Child Health J. 2006 Sep;10(5 Suppl):S3-11
- ✓ Kirkham C et al.: Evidence-based prenatal care: Part I. General prenatal care and counseling issues. Am Fam Physician. 2005 Apr 1;71(7):1307-16.
- ✓ Moos MK: Preconceptional health promotion: progress in changing a prevention paradigm. J Perinat Neonatal Nurs. 2004 Jan-Mar;18(1):2-13.
- ✓ Brundage SC: Preconception health care. Am Fam Physician. 2002 Jun 15; 65(12):2507-14.

Pro-memoria sul rischio relativo e la odds ratio

Per valutare la presenza e la dimensione di un'associazione tra un fattore di rischio e una malattia si usano due misure del tutto simili: il rischio relativo (RR) e la odds ratio (OR). La prima è utilizzata negli studi di coorte, la seconda tipicamente negli studi caso-controllo, ma non solo. Ambedue le misure esprimono quante volte la malattia è più (o meno) frequente nelle persone che sono esposte al fattore di rischio (o protettivo) in confronto alle persone non esposte. Ad esempio un RR o una OR di 2,0 ci informa che la frequenza della malattia è doppia nelle persone esposte al fattore di rischio in confronto a quelle non esposte; al contrario un RR o una OR ad esempio di 0,5 ci informa che la frequenza è la metà nelle persone esposte al fattore protettivo in confronto a quelle non esposte. RR e OR non indicano nel modo più assoluto la frequenza della malattia, questa va valutata nella specifica popolazione in esame. Quindi, ad esempio se troviamo l'indicazione che il valproato ha un RR per la spina bifida di 20 nella popolazione A con frequenza di spina bifida di 1,0 per mille significa che le donne esposte al valproato hanno una probabilità (o meglio un rischio) di avere un bambino con spina bifida del 20 per mille (ovvero del 2%), mentre nella popolazione B con una frequenza di spina bifida dell'1,5 per mille la probabilità per una donna che assume valproato in gravidanza sarà del 3° per mille (ovvero del 3%).

Quando si esamina RR o OR bisogna tener conto dei seguenti fattori:

- (a) se il valore è inferiore o superiore a 1,0
- (b) dell'intervallo di confidenza al 95% (IC 95%)

Se il valore indicato dallo studio è inferiore a 1 vuol dire che il fattore in esame è protettivo, diminuisce la frequenza della malattia della quota di complemento a 1 moltiplicata per 100. Ad esempio, RR o OR di 0,8 significa che riduce del 20% la frequenza della malattia. Come risulta da questo calcolo: $[1 - 0,8 = 0,2; 0,2 \times 100 = 20\%]$. Al contrario una RR o OR di 1,2 significa che aumenta la frequenza della malattia del 20%, come risulta da questo calcolo $[1,2 - 1,0 = 0,2; 0,2 \times 100 = 20\%]$.

L'intervallo di confidenza (IC) ci informa inoltre sulla precisione del valore puntuale fornito dallo studio. Ad esempio RR o OR = 1,4 (IC95% = 1,2-1,6), significa che lo studio indica un aumento del rischio del 40%, ma che se quello studio verrà ripetuto 100 volte con le stesse caratteristiche metodologiche, ma su campioni diversi di popolazione, il valore potrà essere compreso tra il 20% e il 60% per puro effetto della variabilità casuale dei 100 campioni di soggetti utilizzati. Infine, se l'intervallo di confidenza comprende 1,0 (ad esempio: 1,4 con IC95% tra 0,8 e 2,0) vuol dire che il risultato è molto incerto, statisticamente non significativo e probabilmente dovuto ad un campione più piccolo del necessario.

Ultima nota. Rischio assoluto significa frequenza della malattia, più spesso incidenza della malattia, ma... nel caso delle malformazioni "prevalenza".



Raccomandazione 1

Procreazione responsabile

RACCOMANDAZIONE 1

- ⇒ **Valutare periodicamente l'intenzione della donna (coppia) di avere un figlio (o un altro figlio).**
- ⇒ **Fornire informazioni su come non incorrere in gravidanze indesiderate ed incoraggiarne la programmazione.**
- ⇒ **Rispettare i valori religiosi e culturali, si tratta di un argomento molto sensibile.**
- ⇒ **Anticipare l'importanza dello stato di buona salute della donna in vista di una gravidanza e indicare i contenuti principali del counseling preconcezionale.**
- ⇒ **Spiegare la stretta relazione tra salute della donna, salute in gravidanza, salute del futuro bambino.**
- ⇒ **Consegnare a tutte le donne in età fertile materiale informativo (es.: pieghevole denominato "Consigli utili per chi desidera avere un bambino" disponibile sul sito www.pensiamociprima.net, nell' area "Personale Sanitario", sezione "Per promuovere il counseling preconcezionale" oppure il pieghevole denominato "Decalogo per la futura mamma" nell'area per le coppie).**

PERCHÉ

- ✓ Previene gravidanze indesiderate.
- ✓ Consente di sensibilizzare la donna (coppia) alla promozione della propria salute in funzione di un buon esito della gravidanza, anche se non prevista a breve – media scadenza.
- ✓ Il rischio di alcuni esiti avversi della riproduzione potrebbe essere ridotto con la sola pianificazione della gravidanza che di solito comporta di per sé una maggiore attenzione alla salute psico-fisica della donna e al mantenimento o acquisizione di stili di vita adeguati.



Efficacia di alcuni metodi di controllo della fertilità

Metodo	% di gravidanza entro un anno	
	Uso ideale (teorico)	Uso reale (in pratica)
Spermicidi	18	29
Coito interrotto	4	27
Ogino-Knaus	5	25
Diaframma	6	16
Condom	2	15
Pillola	0,3	8
Spirale a T di rame	0,6	
Nessun metodo	85 – 90%	

Riferimenti bibliografici raccomandati

- ✓ Shah PS, Balkhair T, Ohlsson A, Beyene J, Scott F, Frick C. Intention to Become Pregnant and Low Birth Weight and Preterm Birth: A Systematic Review. *Matern Child Health J.* 2009 Dec 10. [Epub ahead of print]
- ✓ Cheng D, Schwarz EB, Douglas E, Horon I. Unintended pregnancy and associated maternal preconception, prenatal and postpartum behaviors. *Contraception.* 2009 Mar;79(3):194-8.
- ✓ Mossey PA, Davies JA, Little J. Prevention of orofacial clefts: does pregnancy planning have a role? *Cleft Palate Craniofac J.* 2007 May;44(3):244-50.
- ✓ Trussel J *Contraceptive Technology* 2007, 19° Ed. NY Ardent Media
- ✓ Finer LB, Henshaw SK. Disparities in rates of unintended pregnancy in the United States, 1994 and 2001. *Perspect Sex Reprod Health.* 2006 Jun;38(2):90-6.
- ✓ Herndon E e Ziemann M New contraceptive options. *Am Fam Physician* 2004; 69:853-60.
- ✓ Kost K, Landry DJ, Darroch JE. The effects of pregnancy planning status on birth outcomes and infant care. *Fam Plann Perspect.* 1998 Sep-Oct;30(5):223-30.
- ✓ Sable MR, Spencer JC, Stockbauer JW, Schramm WF, Howell V, Herman AA. Pregnancy wantedness and adverse pregnancy outcomes: differences by race and Medicaid status. *Fam Plann Perspect.* 1997 Mar-Apr;29(2):76-81.



Raccomandazione 2

Sovrappeso e obesità

RACCOMANDAZIONE 2

- ➔ **Controllare regolarmente il BMI in tutte le donne.**
- ➔ **Qualora venga riscontrato sovrappeso o obesità informare sui rischi per la salute personale e sui rischi riproduttivi associati a queste due condizioni.**
- ➔ **Incoraggiare l'ottenimento di un BMI adeguato con alimentazione ed esercizio fisico appropriati, anche ricorrendo a percorsi assistenziali specifici se necessario.**

PERCHÉ

- ✓ Il sovrappeso e l'obesità sono condizioni frequenti e sono associate a vari e non trascurabili rischi per la salute della donna e della prole.
- ✓ Il ristabilimento del peso ottimale non può essere ottenuto in gravidanza, è quindi opportuno intervenire prima del concepimento.

BMI = Peso in Kg diviso altezza in metri al quadrato

Sottopeso	BMI inferiore a 18,5
Normale	BMI tra 18,5 e 24,9
Sovrappeso	BMI tra 25 e 29,9
Obesità	BMI uguale o superiore a 30



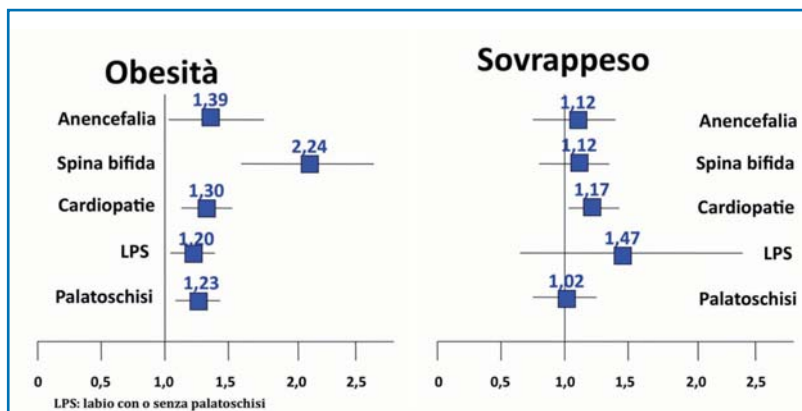
Rischi per la salute personale, per la gravidanza e per la salute della prole in donne con sovrappeso o obesità

Per la salute della donna
- Diabete tipo 2
- Ipertensione
- Subfertilità
- Sindrome dell'ovaio policistico
- Malattie cardiache
- Malattie colecisti
- Osteoartrite
- Apnea nel sonno
- Problemi psicosociali
- Tumori : mammella, utero, colon

Per la gravidanza
- Aborto spontaneo
- Diabete gestazionale
- Ipertensione
- Pre-clampsia
- Tromboembolie
- Parto cesareo

Per la salute della prole
- Natimortalità
- Malformazioni, DTN
- Prematurità
- Macrosomia
- Apgar basso

Odds ratio dell'associazione tra obesità o sovrappeso ed alcune malformazioni comuni



Riferimenti bibliografici raccomandati

- ✓ Stothard KJ, Tennant PW, Bell R, Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2009 Feb 11;301(6):636-50.
- ✓ Reece EA. Obesity, diabetes, and links to congenital defects: a review of the evidence and recommendations for intervention. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2008;21:173-80
- ✓ Rasmussen SA, Chu SY, Kim SY et al. Maternal obesity and risk of neural tube defects: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198:611-9
- ✓ Galani C, Schneider H. Prevention and treatment of obesity with lifestyle interventions: review and meta-analysis. *Int J Public Health*. 2007;52:348-59
- ✓ Franz MJ, VanWormer JJ, Crain AL et al. Weight-loss outcomes: a systematic review and meta-analysis of weight-loss clinical trials with a minimum 1-year follow-up. *J Am Diet Assoc*. 2007;107:1755-67
- ✓ Chu SY, Kim SY, Schmid CH et al. Maternal obesity and risk of cesarean delivery: a meta-analysis. *Obes Rev*. 2007;8:385-94
- ✓ Chu SY, Callaghan WM, Kim SY et al. Maternal obesity and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2007;30:2070-6
- ✓ Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4
- ✓ Scialli AR; Public Affairs Committee of the Teratology Society. Teratology public affairs committee position paper: maternal obesity and pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2006;76:73-7.
- ✓ Villamor E, Cnattingius S. Interpregnancy weight change and risk of adverse pregnancy outcomes: a population-based study. *Lancet* 2006; 368: 1164–1170
- ✓ O'Brien TE, Ray JG, Chan WS. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. *Epidemiology* 2003;14:368–74



Raccomandazione 3

Magrezza eccessiva

RACCOMANDAZIONE 3

- ⇒ **Controllare regolarmente il BMI in tutte le donne.**
- ⇒ **Qualora venga riscontrato che la donna è troppo magra (BMI < 18,5) informare sui rischi per la salute personale e sui rischi riproduttivi associati alla magrezza.**
- ⇒ **Incoraggiare l'ottenimento di un BMI adeguato.**
- ⇒ **Valutare eventuale presenza di anoressia nervosa.**

PERCHÉ

- ✓ La magrezza è associata a deficit alimentari, irregolarità del ritmo cardiaco, osteoporosi, amenorrea e subfertilità.
- ✓ Prematurità e gastroschisi (RR=3) sono più frequenti nelle gravidanze di donne magre.
- ✓ Il ristabilimento del peso ottimale non può essere ottenuto in gravidanza, è quindi opportuno intervenire prima del concepimento.

Riferimenti bibliografici raccomandati

- ✓ Lam PK, Torfs CP. Interaction between maternal smoking and malnutrition in infant risk of gastroschisis. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2006 Mar;76(3):182-6.
- ✓ Dietz PM, Callaghan WM, Cogswell ME, Morrow B, Ferre C, Schieve LA. Combined effects of prepregnancy body mass index and weight gain during pregnancy on the risk of preterm delivery. *Epidemiology.* 2006 Mar;17(2):170-7.
- ✓ Lam PK, Torfs CP, Brand RJ. A low pregnancy body mass index is a risk factor for an offspring with gastroschisis. *Epidemiology.* 1999 Nov;10(6):717-21.



Raccomandazione 4

Ipertensione

RACCOMANDAZIONE 4

- ⇒ **Controllare la pressione arteriosa a tutte le donne e accertare attraverso l'anamnesi eventuali precedenti ipertensivi.**
- ⇒ **Informare le donne con ipertensione (PA sistolica \geq 140 mm Hg o diastolica \geq 90) sui rischi riproduttivi ad essa associati e sulla necessità di:**
 - ⇒ **Eseguire opportuni controlli tra cui: ECG, glicemia, Ht, Ca, K, creatinina, profilo lipidico, proteinuria 24h) ed esami per individuare eventuali cause sottostanti non ancora indagate,**
 - ⇒ **Instaurare il trattamento ottimale in vista della gravidanza sostituendo se necessario gli ACE-inibitori e antagonisti dei recettori dell'angiotensina II, controindicati in gravidanza.**

PERCHÉ

- ✓ L'ipertensione (3% delle gravidanze) non ben controllata aumenta il rischio di esiti avversi della gravidanza [es.: pre-eclampsia (17-25%), eclampsia, distacco di placenta (1,56% vs 0,58%)] e di patologie feto-neonatali [es.: restrizione della crescita intrauterina (10-20%), nascita pretermine (25-35%), tra cui incremento di ipospadia ipotizzato recentemente].
- ✓ I rischi per la gravidanza e per il neonato sono correlati al controllo della malattia, grado di ipertensione, eventuale insorgenza di pre-eclampsia.

Riferimenti bibliografici raccomandati

- ✓ Seely EW, Ecker J. Clinical practice. Chronic hypertension in pregnancy. N Engl J Med. 2011 Aug 4;365(5):439-46.
- ✓ Caton AR, Bell EM, Druschel CM, Werler MM, Mitchell AA, Browne ML, McNutt LA, Romitti PA, Olney RS, Correa A; National Birth Defects Prevention Study. Maternal hypertension, antihypertensive medication use, and the risk of severe hypospadias. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2008 Jan;82(1):34-40.
- ✓ Powrie RO. A 30-year-old woman with chronic hypertension trying to conceive. JAMA. 2007 Oct 3;298(13):1548-58.
- ✓ Sibai BM. Caring for women with hypertension in pregnancy. JAMA. 2007 Oct 3;298(13):1566-8.



Raccomandazione 5 Diabete

RACCOMANDAZIONE 5

- ⇒ **Tutte le donne in età fertile con diabete (prevalenza 5 per mille) devono essere incoraggiate a:**
 - ⇒ **pianificare la gravidanza,**
 - ⇒ **gestire in modo ottimale la malattia,**
 - ⇒ **assumere 4-5 mg/die di acido folico.**
- ⇒ **Le donne con diabete che desiderano una gravidanza devono tenere sotto stretto controllo la glicemia e controllare periodicamente l'HbA1c (obiettivo = 6.1%).**

PERCHÉ

- ✓ Il corretto controllo della glicemia (valutata con dosaggio HbA1c) prima del concepimento riduce il rischio di esiti avversi della riproduzione (vedi Tabella 1) e di malformazioni (vedi Tabella 2) ai livelli di quelli delle donne non diabetiche (vedi Figura).
- ✓ Un buon controllo del diabete pregestazionale prima della gravidanza consente riduzioni sensibili del numero di nati con malformazione.

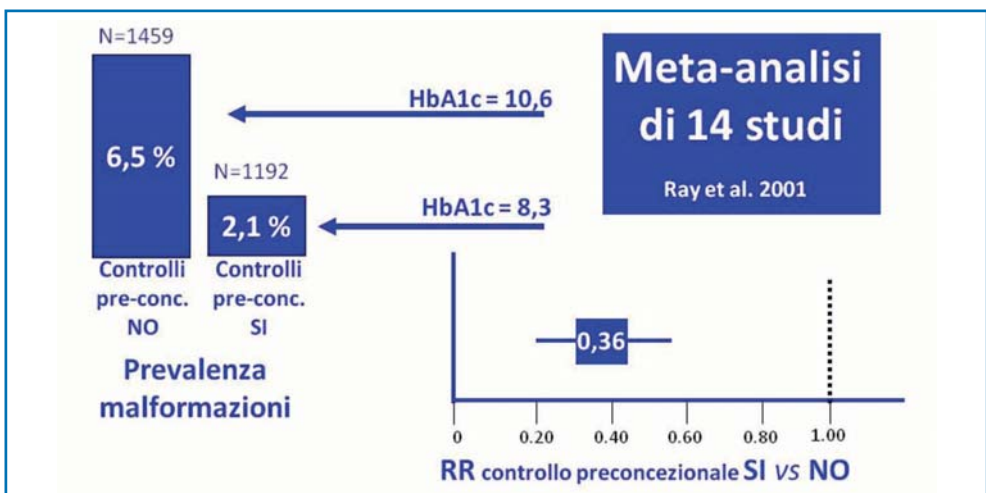
Tabella 1. Esiti avversi della riproduzione associati a diabete non controllato

• <i>Prime settimane di gravidanza</i>
• Infertilità o sub-fertilità
• Aborto spontaneo
• Gravidanza ectopica
• Malformazioni
• <i>2° e 3° trimestre</i>
• Natimortalità e morte neonatale
• Microsomia
• Ipo-glicemia e ipo-calcemia

Tabella 2. Malformazioni più frequenti nelle donne con diabete pregestazionale non ben controllato e rischio relativo (RR)

<ul style="list-style-type: none"> Cardio-vascolari (RR = 4–5)
Trasposizione dei grossi vasi, difetti interventricolari, difetti interatriali, tetralogia di Fallot, coartazione dell'aorta, ipoplasia del ventricolo sinistro, cardiomegalia, arteria ombelicale unica
<ul style="list-style-type: none"> Sistema nervoso centrale (RR=3)
Difetti del tubo neurale, oloprosencefalia, ipo-agenesia del corpo calloso, schizencefalia, idrocefalia, macrocefalia
<ul style="list-style-type: none"> Gastro-intestinali
Stenosi piloro, atresia duodeno, microcolon, atresia ano-rettale, ernie
<ul style="list-style-type: none"> Urogenitali
Agenesia renale, cisti renali, idronefrosi, duplicazione utero, agenesia utero, ipoplasia vagina, micropene, criptorchidismo, genitali ambigui
<ul style="list-style-type: none"> Muscolo-scheletriche
Disgenesia caudale (RR=200), difetti costo-vertebrali (RR=5), craniosinostosi, ipo-agenesie arti, contratture articolari, polisindattilia

Decremento della prevalenza di malformazioni in donne con diabete pregestazionale ben controllato metabolicamente da 6,5 % a 2,1%, quest'ultima frequenza identica a quella della popolazione generale





Riferimenti bibliografici raccomandati

- ✓ Inkster ME, Fahey TP, Donnan PT, Leese GP, Mires GJ, Murphy DJ. The role of modifiable pre-pregnancy risk factors in preventing adverse fetal outcomes among women with type 1 and type 2 diabetes. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88(10):1153-7.
- ✓ Guideline Development Group. Management of diabetes from preconception to the postnatal period: summary of NICE guidance *BMJ.* 2008 Mar 29;336(7646):714-7.
- ✓ Melamed N, Chen R, Soiberman U, Ben-Haroush A, Hod M, Yogev Y. Spontaneous and indicated preterm delivery in pregestational diabetes mellitus: etiology and risk factors. *Arch Gynecol Obstet.* 2008 Aug;278(2):129-34.
- ✓ Allen VM, et al. Teratogenicity associated with pre-existing and gestational diabetes. *J Obstet Gynaecol Can.* 2007;29:927-44
- ✓ Reece EA, Homko CJ. Prepregnancy care and the prevention of fetal malformations in the pregnancy complicated by diabetes. *Clin Obstet Gynecol.* 2007;50:990-7
- ✓ Guerin A et al. Use of maternal GHB concentration to estimate the risk of congenital anomalies in the offspring of women with prepregnancy diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1920-5
- ✓ Ray et al. Preconception care and the risk of congenital anomalies in the offspring of women with diabetes mellitus: a meta-analysis. *Q J Med* 2001; 94:435-44
- ✓ Leguizamòn G et al. Periconceptual care of women with diabetes mellitus. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2007;34:225-39



Raccomandazione 6

Epilessia

RACCOMANDAZIONE 6

- ⇒ **In tutte le donne in età fertile con epilessia in trattamento con un qualsiasi farmaco anti-epilettico (FAE) anche i più recenti, in vista di una gravidanza è necessario:**
 - ⇒ **rivalutare la necessità e l'appropriatezza del trattamento in atto per:**
 - ⇒ **sospendere il trattamento, qualora l'epilessia sia considerata guarita oppure le crisi siano tali da non mettere a rischio la madre o la prosecuzione della gravidanza,**
 - ⇒ **instaurare una monoterapia, se possibile ridurre/ frazionare il dosaggio di un FAE, soprattutto valproato,**
 - ⇒ **escludere il valproato se possibile (il più rischioso tra i FAE) e sostituirlo con altro FAE,**
 - ⇒ **informare sul rischio di fallimento di metodi contraccettivi ormonali associato ad alcuni FAE,**
 - ⇒ **prescrivere acido folico 4-5 mg/die.**

PERCHÉ

- ✓ I FAE aumentano il rischio di malformazioni (vedi Tabella), e probabilmente anche di altri esiti avversi della riproduzione compresa una ridotta capacità cognitiva nei bambini più grandi associata al valproato.
- ✓ La sospensione del trattamento con FAE, se ritenuto non più necessario dallo specialista, o un miglior regime terapeutico (in particolare una monoterapia) in vista della gravidanza consente di ridurre sensibilmente il numero di nati con malformazione.



Tabella. Rischi assoluti e rischi relativi (RR) di malformazioni associati a farmaci antiepilettici.

Farmaco	Malformazione	Rischio assoluto e rischio relativo (RR)
Tutti, in generale	Tutte in generale	1 su 20, RR=2,5
Tutti, in generale	Cardiopatie congenite	1 su 70, RR=2
Fenitoina (Fenobarbital)	Labioschisi	1 su 240, RR = 7
Fenitoina (Fenobarbital)	Palatoschisi	1 su 740, RR = 3
Valproato *	Spina bifida	1 su 140, RR = 20
Carbamazepina	Spina bifida	1 su 280, RR = 10
Valproato *	Ipospadi	1 su 97, RR = 6
Tutti, in generale	Dismorfismi del volto (sindrome)	? ?
Valproato *	Ipo-agenesia arti preassiale, altre malformazioni	? ?

* Il rischio associato al valproato è dose dipendente.

Riferimenti bibliografici raccomandati

- ✓ Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res.* 2008 Sep;81(1):1-13.
- ✓ Lega Italiana Contro l'Epilessia (LICE) in collaborazione con AOGOI, SIGO, SIN, SINP, SINPIA, SIP. Conferenza nazionale di consenso su gravidanza, parto, puerperio ed epilessia. *SIGO Notizie – Supplemento a Italian Journal Gynecol Obstet* 2007, 3: 6-25
- ✓ Tomson T, Hiilesmaa V. Epilepsy in pregnancy. *BMJ.* 2007; 335: 769-73.
- ✓ Meador KJ, Baker GA, Finnell RH, Kalayjian LA, et al. NEAD Study Group. In utero antiepileptic drug exposure: fetal death and malformations. *Neurology.* 2006; 67: 407-12.
- ✓ Artama M, Isojärvi JI, Auvinen A. Antiepileptic drug use and birth rate in patients with epilepsy—a population-based cohort study in Finland. *Hum Reprod.* 2006; 21: 2290-5.
- ✓ EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology.* 2006 Feb 14;66(3):354-60.
- ✓ Kälviäinen R, Tomson T. Optimizing treatment of epilepsy during pregnancy. *Neurology.* 2006 Dec 26;67(12 Suppl 4):S59-63.
- ✓ Crawford P. Best practice guidelines for the management of women with epilepsy. *Epilepsia.* 2005;46 Suppl 9:117-24.
- ✓ Perucca E. Birth defects after prenatal exposure to antiepileptic drugs. *Lancet Neurol.* 2005; 4: 781-6.
- ✓ Fried S, Kozler E, Nulman I, Einarson TR, Koren G. Malformation rates in children of women with untreated epilepsy: a meta-analysis. *Drug Saf.* 2004;27(3):197-202.



Raccomandazione 7

Ipo e iper-tiroidismo

RACCOMANDAZIONE 7

- ⇨ **Informare le donne con patologie tiroidee pregresse, in atto o sospette, sui rischi riproduttivi e sulla necessità di instaurare il trattamento ottimale in vista della gravidanza (TSH<2,5 microU/ml).**
- ⇨ **Nel caso di sospetto clinico è opportuno approfondire con gli esami appropriati.**

PERCHÉ

- ✓ L'ipotiroidismo manifesto (2,5-3,0 per 1.000 gravidanze) è associato a complicanze della gravidanza (es.: pre-eclampsia, distacco di placenta, emorragie post-partum), basso peso neonatale e disabilità cognitive nella prole.
- ✓ Anche l'ipotiroidismo subclinico (2-3% gravidanze) diagnosticato come tale (TSH leggermente elevato con normale T3 e T4 associato o no a presenza di anticorpi tiroidei) sembra associato a simili esiti avversi della riproduzione. Al momento attuale non è raccomandato il dosaggio routinario di anticorpi antitiroidei, FT4 e TSH a tutte le donne, prima o nel primo trimestre di gravidanza. Pur tuttavia il dibattito è in corso, l'analisi costo-beneficio basata su studi osservazionali suggerisce l'utilità di uno screening dell'ipotiroidismo subclinico e il trattamento nei casi positivi, ma è necessario un ampio trial randomizzato per formulare una raccomandazione appropriata.
- ✓ L'ipertiroidismo (2,0 per 1.000 gravidanze) aumenta il rischio di esiti avversi della gravidanza nella madre e di patologie neonatali. I rischi sono correlati al controllo della malattia. L'ipertiroidismo subclinico non è associato ad esiti avversi della riproduzione.



Riferimenti bibliografici raccomandati

- ✓ Gärtner R. Thyroid diseases in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2009 Sep 30. [Epub ahead of print]
- ✓ Gyamfi C, Wapner RJ, D'Alton ME. Thyroid dysfunction in pregnancy: the basic science and clinical evidence surrounding the controversy in management. *Obstet Gynecol.* 2009 Mar;113(3):702-7.
- ✓ Thung SF, Funai EF, Grobman WA. The cost-effectiveness of universal screening in pregnancy for subclinical hypothyroidism. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 Mar;200(3):267.e1-7.
- ✓ Dosiou C, Sanders GD, Araki SS, Crapo LM. Screening pregnant women for autoimmune thyroid disease: a cost-effectiveness analysis. *Eur J Endocrinol.* 2008 Jun;158(6):841-51.
- ✓ Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoe D, Mandel SJ, Stagnaro-Green A. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Aug;92(8 Suppl):S1-47.
- ✓ Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jul;91(7):2587-91.
- ✓ Casey BM, Leveno KJ. Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2006 Nov;108(5):1283-92.
- ✓ Casey BM. Subclinical hypothyroidism and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2006 Jun;61(6):415-20;
- ✓ Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham FG. Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol.* 2006 Feb;107(2 Pt 1):337-41.



Raccomandazione 8

Iper-fenilalaninemia

RACCOMANDAZIONE 8

- ⇒ **Le donne a cui è stata diagnostica una iperfenilalaninemia in epoca neonatale:**
 - ⇒ **se desiderano una gravidanza devono ri-adottare un'alimentazione povera di fenilalanina per tutto il periodo preconcezionale e gravidico presso un centro specializzato,**
 - ⇒ **se non desiderano una gravidanza devono adottare un efficace metodo di controllo della fertilità.**

PERCHÉ

- ✓ L'iperfenilalaninemia materna causa malformazioni nel neonato (microcefalia e cardiopatie congenite) e deficit cognitivo; peso neonatale < 2.500 gr.
- ✓ Il trattamento in vista della gravidanza e per tutta la gravidanza azzera i rischi di esiti avversi.

Riferimenti bibliografici raccomandati

- ✓ Maillot F, Cook P, Lilburn M, Lee PJ. A practical approach to maternal phenylketonuria management. *J Inherit Metab Dis.* 2007 Apr;30(2):198-201.
- ✓ Rouse B, Azen C. Effect of high maternal blood phenylalanine on offspring congenital anomalies and developmental outcome at ages 4 and 6 years: the importance of strict dietary control preconception and throughout pregnancy. *J Pediatr.* 2004 Feb;144(2):235-9.
- ✓ Levy HL, Waisbren SE, Güttler F, Hanley WB, Matalon R, Rouse B, Trefz FK, de la Cruz F, Azen CG, Koch R. Pregnancy experiences in the woman with mild hyperphenylalaninemia. *Pediatrics.* 2003 Dec;112(6 Pt 2):1548-52.
- ✓ Koch R, Hanley W, Levy H, Matalon R, Rouse B, Trefz F, Güttler F, Azen C, Friedman E, Platt L, de la Cruz F. Maternal phenylketonuria: an international study. *Mol Genet Metab.* 2000 Sep-Oct;71(1-2):233-9.
- ✓ Levy HL, Ghavami M. Maternal phenylketonuria: a metabolic teratogen. *Teratology.* 1996 Mar;53(3):176-84.
- ✓ Drogari E, Smith I, Beasley M, Lloyd JK. Timing of strict diet in relation to fetal damage in maternal phenylketonuria. An international collaborative study by the MRC/DHSS Phenylketonuria Register. *Lancet.* 1987 Oct 24;2(8565):927-30.



Raccomandazione 9 Trombofilie

RACCOMANDAZIONE 9

- ⇒ **In tutte le donne in età riproduttiva va eseguito uno screening anamnestico personale e familiare per:**
 - ⇒ **eventi trombotici venosi,**
 - ⇒ **aborti spontanei o morti fetali ripetute.**
- ⇒ **Alle donne che presentano un'anamnesi positiva personale o familiare va offerto lo screening di laboratorio per le mutazioni genetiche principali.**

PERCHÉ

- ✓ Le trombofilie geneticamente determinate (es.: mutazioni del fattore V^o di Leiden, mutazione G20210A del gene della protrombina, resistenza alla proteina C attivata, deficit della proteina S o C, deficit di antitrombina) o acquisite (es.: sindrome antifosfolipidi) sono associate a aborto spontaneo e perdite fetali ricorrenti, a eventi tromboembolici in gravidanza, pre-eclampsia, insufficienza placentare, distacco di placenta, restrizione della crescita fetale. Il ruolo dei polimorfismi C677T e A1298C del gene della MTHFR non sono anche del tutto chiari.
- ✓ Per quanto riguarda lo screening, tra i tanti documenti di raccomandazioni italiani o stranieri, tutti sostanzialmente concordi, vedi lo schema redatto da un gruppo di lavoro della Regione Liguria.
- ✓ Il trattamento tempestivo delle pazienti ad alto rischio con eparina a basso peso molecolare e/o aspirina a basse dosi può ridurre sensibilmente il rischio di eventi tromboembolici o altri esiti avversi della riproduzione.

Riferimenti bibliografici raccomandati

- ✓ Margetic S. Diagnostic algorithm for thrombophilia screening. Clin Chem Lab Med. 2010 Dec;48 Suppl 1:S27-39. Epub 2010 Nov 5. Review. PubMed PMID: 21054193.
- ✓ Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J; American College of Chest Physicians. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008 Jun;133(6 Suppl):844S-886S.

- ✓ Duhl AJ, Paidas MJ, Ural SH, Branch W, Casele H, Cox-Gill J, Hamersley SL, Hyers TM, Katz V, Kuhlmann R, Nutescu EA, Thorp JA, Zehnder JL; Pregnancy and Thrombosis Working Group. Antithrombotic therapy and pregnancy: consensus report and recommendations for prevention and treatment of venous thromboembolism and adverse pregnancy outcomes. Am J Obstet Gynecol. 2007 Nov;197(5):457

Proposta di raccomandazioni per l'utilizzo dei test per trombofilie nella Regione Liguria

Paola Mandich, Giuliano Lo Pinto, Antonietta Piana, Giovanni Luigi Ivaldi, Fabio Enzo Gianiorio, Mirella Rossi

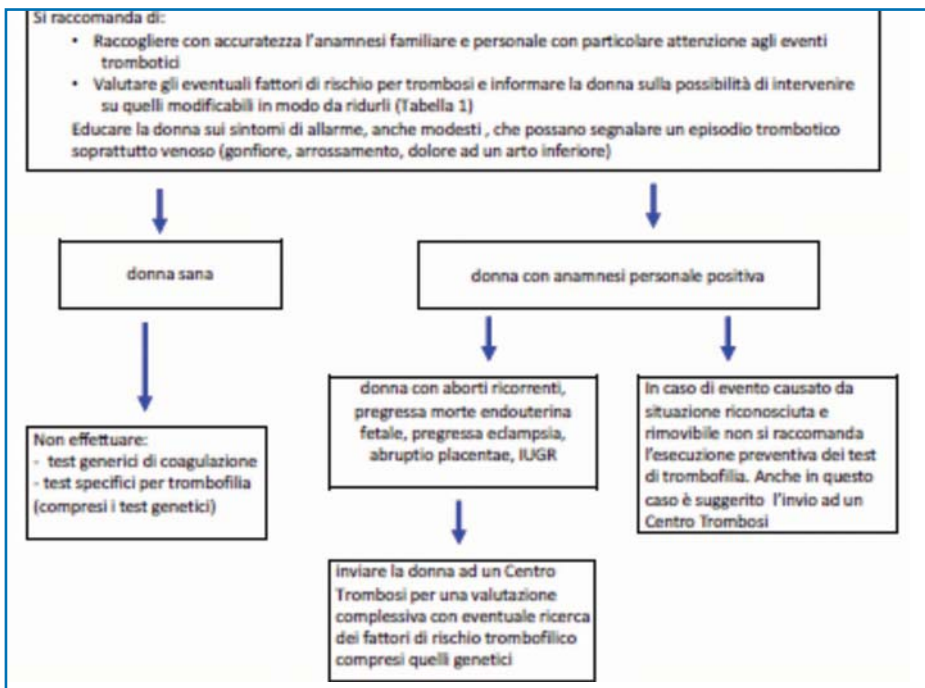


Tabella 1

Fattori individuali: età, anamnesi personale e familiare di eventi tromboembolici, varici venose AAII, obesità, diabete, ipertensione, dislipidemia, trombofilia nota, neoplasie, cardiopatia ischemica

Fattori intercorrenti: intervento chirurgico in anestesia generale, immobilizzazione prolungata a letto (> 3 giorni) per qualsiasi causa, immobilizzazione di arto inferiore, puerperio

Fattori acquisiti: fumo di sigaretta, abitudini lavorative



Raccomandazione 10 Altre malattie croniche

RACCOMANDAZIONE 10

- ⇒ **Tutte le donne con una malattia cronica, in particolare quelle elencate in Tabella, devono essere informate su:**
 - ⇒ **i rischi associati alla malattia e/o al suo andamento e/o trattamento per se stesse in gravidanza e per la prole,**
 - ⇒ **la possibilità di ridurre o azzerare i rischi con il trattamento più idoneo in vista di una gravidanza, effettuato se necessario presso centri specialistici di riferimento,**
 - ⇒ **le modalità di programmazione della gravidanza.**
- ⇒ **In tutte le donne con una malattia cronica deve essere attuata una terapia farmacologia compatibile con la gravidanza anche se non espressamente desiderata a breve termine.**

Tabella. Principali malattie croniche

Malattia	Stima della frequenza	Esiti avversi della riproduzione principali associati	Cosa fare in vista del concepimento
Artrite reumatoide	1-2 %	Parto pretermine per rottura prematura membrane e restrizione crescita fetale se in trattamento con steroidi.	Informare sull'andamento della malattia in gravidanza e sui rischi di malformazione associati a metotrexate e leflunomide. Adattare la terapia.
Asma	8-9%	Peggioramento dei sintomi; pre-eclampsia, prematurità, restrizione crescita fetale, parto cesareo; malformazioni.	Ridurre al minimo l'uso degli steroidi.
Depressione	Non valutabile	Prematurità; problemi cognitivi.	Adattare il trattamento evitando farmaci che possono aumentare rischio di malformazioni.
Lupus sistemico	1-5/1.000	Pre-eclampsia, prematurità, restrizione crescita fetale; lupus neonatale transitorio (se presenti anticorpi anti-SSA/Ro o anti-SSB/La); blocco cardiaco atrio-ventricolare di I°,II° o III° grado (2% delle donne con anticorpi anti-SSA/Ro o anti-SSB/La).	Attendere periodi di remissione per programmare la gravidanza. Controllare gli anticorpi; adattare il trattamento.
Malattie cardiache	1%	Natimortalità, mortalità neonatale.	Valutare sospensione cumarinici se usati; informare sul rischio di ricorrenza nella prole delle cardiopatie congenite.
Malattie renali	0,3/1.000	Pre-eclampsia, parto cesareo; aborto spontaneo, prematurità, restrizione crescita fetale, natimortalità.	Informare sui rischi associati alla gravidanza in relazione alla gravità valutata con creatinina, proteinuria, pressione arteriosa.



Riferimenti bibliografici raccomandati

Artrite reumatoide

- ✓ de Man YA, Hazes JM, van der Heide H, Willemsen SP, de Groot CJ, Steegers EA, Dolhain RJ. Association of higher rheumatoid arthritis disease activity during pregnancy with lower birth weight: results of a national prospective study. *Arthritis Rheum.* 2009 Nov;60(11):3196-206.
- ✓ Lin HC, Chen SF, Lin HC, Chen YH. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in women with Rheumatoid Arthritis: a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2009 Apr 29.
- ✓ de Man YA, Dolhain RJ, van de Geijn FE, Willemsen SP, Hazes JM. Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: results from a nationwide prospective study. *Arthritis Rheum.* 2008 Sep 15;59(9):1241-8.

Asma

- ✓ Breton MC, Beauchesne MF, Lemièrre C, Rey E, Forget A, Blais L. Risk of perinatal mortality associated with asthma during pregnancy. *Thorax.* 2009 Feb;64(2):101-6.
- ✓ Blais L, Forget A. Asthma exacerbations during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among asthmatic women. *J Allergy Clin Immunol.* 2008 Jun;121(6):1379-84.
- ✓ Dombrowski MP, Schatz M; ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG practice bulletin: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 90, February 2008: asthma in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2008 Feb;111(2 Pt 1):457-64.

Depressione

- ✓ Yonkers KA, Wisner KL, Stewart DE, Oberlander TF, Dell DL, Stotland N, Ramin S, Chaudron L, Lockwood C. The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2009 Sep;114(3):703-13.
- ✓ Bonari L, Pinto N, Ahn E, Einarson A, Steiner M, Koren G. Perinatal risks of untreated depression during pregnancy. *Can J Psychiatry.* 2004 Nov;49(11):726-35.
- ✓ Orr ST, Miller CA. Maternal depressive symptoms and the risk of poor pregnancy outcome. Review of the literature and preliminary findings. *Epidemiol Rev.* 1995;17(1):165-71.

Lupus sistemico

- ✓ Clowse ME, Jamison M, Myers E, James AH. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Aug;199(2):127.e1-6.
- ✓ Khamashta MA. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006 Aug;20(4):685-94.
- ✓ Molad Y. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2006 Dec;18(6):613-7

Malattie cardiache

- ✓ Kovacs AH, Harrison JL, Colman JM, Sermer M, Siu SC, Silversides CK. Pregnancy and contraception in congenital heart disease: what women are not told. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Aug 12;52(7):577-8.
- ✓ Khairy P, Ouyang DW, Fernandes SM, Lee-Parritz A, Economy KE, Landzberg MJ. Pregnancy outcomes in women with congenital heart disease. *Circulation.* 2006 Jan 31;113(4):517-24.
- ✓ Siu SC, Sermer M, Colman JM, Alvarez AN, Mercier LA, Morton BC, Kells CM, Bergin ML, Kiess MC, Marcotte F, Taylor DA, Gordon EP, Spears JC, Tam JW, Amankwah KS, Smallhorn JF, Farine D, Sorensen S; Cardiac Disease in Pregnancy (CARPREG) Investigators. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation.* 2001 Jul 31;104(5):515-21.
- ✓ Colman JM, Sermer M, Seaward PG, Siu SC. Congenital heart disease in pregnancy. *Cardiol Rev.* 2000 May-Jun;8(3):166-73.

Malattie renali

- ✓ Vidaeff AC, Yeomans ER, Ramin SM. Pregnancy in women with renal disease. Part I: general principles. *Am J Perinatol.* 2008 Aug;25(7):385-97.
- ✓ Vidaeff AC, Yeomans ER, Ramin SM. Pregnancy in women with renal disease. Part II: specific underlying renal conditions. *Am J Perinatol.* 2008 Aug;25(7):399-405.
- ✓ Ramin SM, Vidaeff AC, Yeomans ER, Gilstrap LC 3rd. Chronic renal disease in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2006 Dec;108(6):1531-9.
- ✓ Jungers P, Chauveau D, Choukroun G, Moynot A, Skhiri H, Houillier P, Forget D, Grünfeld JP. Pregnancy in women with impaired renal function. *Clin Nephrol.* 1997 May;47(5):281-8. PubMed PMID: 9181274.
- ✓ Jones DC, Hayslett JP. Outcome of pregnancy in women with moderate or severe renal insufficiency. *N Engl J Med.* 1996 Jul 25;335(4):226-32



Raccomandazione 11

Farmaci e diagnostica con radiazioni ionizzanti

RACCOMANDAZIONE 11

- ⇒ **Prima di prescrivere a una donna in età fertile un farmaco con un ben dimostrato o altamente possibile rischio teratogeno nel primo trimestre di gravidanza (vedi Tabella) assicurarsi che:**
 - ⇒ **non sia iniziata una gravidanza attraverso un test di gravidanza, oppure iniziare il trattamento nei giorni immediatamente seguenti la mestruazione,**
 - ⇒ **venga attuato un efficace controllo della fertilità per tutta la durata del trattamento.**
- ⇒ **I trattamenti farmacologici elettivi di qualsiasi tipo e la diagnostica per immagini elettiva con radiazioni ionizzanti va eseguita nei giorni immediatamente seguenti la mestruazione.**
- ⇒ **Nelle donne in età fertile i trattamenti farmacologici di breve durata che non possono essere rimandati devono privilegiare farmaci di maggiore sicurezza per gli esiti riproduttivi (es.: consolidata esperienza in gravidanza, immissione sul mercato da molto tempo).**
- ⇒ **Informare ed educare tutte le donne in età fertile a consultare il proprio medico di fiducia e/o il farmacista prima di assumere un qualsiasi farmaco, compresi quelli da banco.**

PERCHÉ

- ✓ Nonostante pochi farmaci siano chiaramente associati a un aumentato rischio di malformazioni o altri esiti avversi della riproduzione, se assunti durante le prime settimane di gravidanza o dopo il primo trimestre, pochissimi farmaci possono essere considerati del tutto sicuri.

- ✓ La prescrizione o comunque l'assunzione di farmaci da parte della donna che non esclude la possibilità di rimanere incinta necessita un'elevata cautela. Ciò non significa che retrospettivamente, al quesito se il farmaco possa aver provocato un danno la risposta sia positiva o probabilmente positiva. Esiste insomma un ampio margine di incertezza che deve trovare la giusta misura tra il principio di massima prudenza prima della prescrizione e/o assunzione, e il principio di evidenza disponibile nella valutazione di un possibile danno fetale dopo l'assunzione di un farmaco.

Tabella. Farmaci con un dimostrato o molto probabile rischio teratogeno nel primo trimestre di gravidanza

Farmaci per i quali è opportuno escludere la gravidanza prima di iniziare il trattamento e mantenere un controllo efficace della fertilità per tutta la sua durata	
ACE-inibitori	Farmaci immunosoppressori
Anti-depressivi	Ergotamina
Anti-epilettici	Metimazolo (tiamazolo, carbimazolo)
Anti-tumorali	Paroxetina
Benzodiazepine a dosaggi elevati	Retinoidi sistemici (§)
Corticosteroidi sistemici	Talidomide
Cumarinici	Vitamina A a dosaggi elevati
FANS se prescritti per periodi prolungati: sono sconsigliati per l'uso nel primo trimestre	

(§) Per l'etretinato è necessario un periodo prolungato di controllo della fertilità dopo la sospensione.

Gli unici farmaci che possono essere assunti con abbondante sicurezza in vista di una gravidanza o in gravidanza, sono quelli classificati nella categoria A della Food and Drug Administration, che comprende i farmaci per i quali studi controllati nelle donne non hanno dimostrato un aumento di rischio di danno al feto, nel primo trimestre, senza nessuna ipotetica evidenza in seguito, cosicché la possibilità di danno fetale appare remota. In questa categoria A ve ne sono solo tre: doxilamina, tiroide secca e simili, vitamine. Molti esperti concordano nel ritenere che altri farmaci siano compatibili con la gravidanza: paracetamolo, penicillina, cefalosporine, farmaci usati localmente, eparina, insulina, metoclopramide, vaccini inattivati.



Riferimenti bibliografici raccomandati

- ✓ Buhimschi CS, Weiner CP. Medications in pregnancy and lactation: Part 2. Drugs with minimal or unknown human teratogenic effect. *Obstet Gynecol.* 2009 Feb;113(2 Pt 1):417-32.
- ✓ Buhimschi CS, Weiner CP. Medications in pregnancy and lactation: part 1. Teratology. *Obstet Gynecol.* 2009 Jan;113(1):166-88. Review. Erratum in: *Obstet Gynecol.* 2009 Jun;113(6):1377.
- ✓ De Santis M, Cesari E, Nobili E, Straface G, Cavaliere AF, Caruso A. Radiation effects on development. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2007 Sep;81(3):177-82.
- ✓ Das BP, Joshi M, Pant CR. An overview of over the counter drugs in pregnancy and lactation. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ).* 2006 Oct-Dec;4(4):545-51.
- ✓ Fisher B, Rose NC, Carey JC. Principles and practice of teratology for the obstetrician. *Clin Obstet Gynecol.* 2008 Mar;51(1):106-18.
- ✓ Wilson RD, Johnson JA, Summers A, Wyatt P, Allen V, Gagnon A, Langlois S, Blight C, Money DM, Boucher M, Gruslin A, Mackinnon CJ, Paquet C, van Schalkwyk J, Cohen HR, Steben M, Wong T, Yudin MH, Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. Principles of human teratology: drug, chemical, and infectious exposure. *J Obstet Gynaecol Can.* 2007 Nov;29(11):911-26.
- ✓ Brent RL. Environmental causes of human congenital malformations: the pediatrician's role in dealing with these complex clinical problems caused by a multiplicity of environmental and genetic factors. *Pediatrics.* 2004 Apr;113(4 Suppl):957-68.
- ✓ Goodner DM. Teratology for the obstetrician. *Clin Obstet Gynecol.* 1975 Dec;18(4):245-63. Review. PubMed PMID: 765036.



Raccomandazione 12

Precedenti gravidanze

RACCOMANDAZIONE 12

- ⇒ **Valutare la storia riproduttiva della donna/coppia.**
- ⇒ **Se la donna ha avuto:**
 - ⇒ **2 o più aborti spontanei,**
 - ⇒ **un parto prematuro,**
 - ⇒ **un neonato con restrizione della crescita fetale,**
 - ⇒ **un nato morto,**
- ⇒ **un parto cesareo per motivi fetali:**
 - ⇒ **prendere adeguati provvedimenti per identificare la possibile causa,**
 - ⇒ **fornire indicazioni sul rischio di ricorrenza dell'evento e individuare l'eventuale trattamento.**

PERCHÉ

- ✓ Alcune cause di precedenti esiti avversi della riproduzione possono essere affrontate con adeguati trattamenti o suggerire l'opportunità di una consulenza genetica



Riferimenti bibliografici raccomandati

- ✓ Salihi HM, August EM, Weldeselasse HE, Biroscak BJ, Mbah AK. Stillbirth as a risk factor for subsequent infant mortality. *Early Hum Dev.* 2011 May 21. [Epub ahead of print]
- ✓ Moore T, Parrish H, Black BP. Interconception care for couples after perinatal loss: a comprehensive review of the literature. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2011 Jan-Mar;25(1):44-51.
- ✓ Badura M, Johnson K, Hench K, Reyes M. Healthy start lessons learned on interconception care. *Womens Health Issues.* 2008 Nov-Dec;18(6 Suppl):S61-6.
- ✓ D'Angelo D, Williams L, Morrow B, Cox S, Harris N, Harrison L, Posner SF, Hood JR, Zapata L; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Preconception and interconception health status of women who recently gave birth to a live-born infant--Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (PRAMS), United States, 26 reporting areas, 2004. *MMWR Surveill Summ.* 2007 Dec 14;56(10):1-35. Erratum in: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008 Apr 25;57(16):436.
- ✓ Lejeune V. Early recurrent spontaneous abortion: How to take care in 2006?. *Gynecol Obstet Fertil.* 2006 Oct;34(10):927-37.
- ✓ Porter TF, Scott JR. Evidence-based care of recurrent miscarriage. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2005 Feb;19(1):85-101.



Raccomandazione 13

Malattie genetiche

RACCOMANDAZIONE 13

- ⇒ **Identificare attraverso l'anamnesi personale (compreso gruppo etnico di appartenenza) e familiare (idealmente genitori, nonni e collaterali) i fattori di rischio per malattie genetiche o a componente genetica.**
- ⇒ **Consultare o avere a disposizione una lista di domande da porre alla coppia per identificare eventuali presenze di malattie genetiche in famiglia.**
- ⇒ **Raccomandare una consulenza con un medico genetista, se necessario o in caso di dubbio.**
- ⇒ **Prescrivere lo screening per emoglobinopatie in presenza di indici anormali all'emocromo.**
- ⇒ **Informare anticipatamente la coppia su possibilità e limiti delle tecniche di diagnosi prenatale, in particolare sugli esami prenatali per la sindrome di Down e per le malformazioni, per consentire una scelta informata e con maggior tempo a disposizione per le decisioni conseguenti.**
- ⇒ **Informare sull'esistenza dei test per la fibrosi cistica e le relative problematiche.**

PERCHÉ

- ✓ La coppia informata correttamente prima della gravidanza può prendere decisioni sul proprio futuro riproduttivo in maggiore autonomia e con minore ansietà.



Tabella. Lista di situazioni e di eventi patologici da indagare e precisare attraverso l'anamnesi per scoprire la presenza di malattie genetiche in famiglia

Chiedere dapprima se nelle famiglie allargate (gravidanze e/o figli precenti, genitori, nonni, fratelli, sorelle, cugini e cugine) sia della futura madre che del futuro padre: vi sono stati casi di:

- bambini o persone che richiedono (o hanno richiesto se decedute) continui ricoveri in ospedale o in istituti particolari
- bambini o persone non indipendenti che richiedono (o hanno richiesto se decedute) assistenza continua

Se la risposta è POSITIVA approfondire fino ad ottenere una diagnosi precisa, magari acquisendo documentazioni in una successiva seduta.

Se la risposta è NEGATIVA procedere chiedendo se qualche familiare presenta (o ha presentato se deceduto) una di queste malattie o condizioni:

- malformazioni (es.: anencefalia, spina bifida, labioschisi, cardiopatia)
- ritardo mentale
- statura molto bassa
- sordità o grave menomazione dell'udito
- cecità o grave menomazione della vista
- anemia mediterranea (talassemia)
- fibrosi cistica (mucoviscidosi)
- distrofia muscolare
- emofilia
- neurofibromatosi
- malattie metaboliche
- anomalie cromosomiche

infine chiedere se la coppia ha avuto

- aborti spontanei: due o più;
- interruzioni di gravidanza dopo diagnosi prenatale di un'anomalia fetale (es.: nencefalia, anomalia cromosomica);
- nati morti;
- figli con una malformazione (es.: spina bifida, labioschisi, cardiopatia congenita).

Riferimenti bibliografici raccomandati

- ✓ De Boeck K, Derichs N, Fajac I, de Jonge HR, Bronsveld I, Sermet I, Vermeulen F, Sheppard DN, Cuppens H, Hug M, Melotti P, Middleton PG, Wilschanski M; ECFS Diagnostic Network Working Group; EuroCareCF WP3 Group on CF diagnosis. New clinical diagnostic procedures for cystic fibrosis in Europe. *J Cyst Fibros.* 2011 Jun;10 Suppl 2:S53-66.
- ✓ Lewis C, Skirton H, Jones R. Can we make assumptions about the psychosocial impact of living as a carrier, based on studies assessing the effects of carrier testing? *J Genet Couns.* 2011 Feb;20(1):80-97.
- ✓ Grosse SD, Kalman L, Khoury MJ. Evaluation of the validity and utility of genetic testing for rare diseases. *Adv Exp Med Biol.* 2010;686:115-31. Review.
- ✓ Pergament E. First-trimester genetic counseling: perspectives and considerations. *Clin Lab Med.* 2010 Sep;30(3):557-63. Review.
- ✓ Hill MK, Archibald AD, Cohen J, Metcalfe SA. A systematic review of population screening for fragile X syndrome. *Genet Med.* 2010 Jul;12(7):396-410. Review.
- ✓ Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2010 May 21;5:11. Review. PubMed PMID: 20492708;
- ✓ João Monteiro de Pina-Neto. Genetic Counseling *J Pediatr (Rio J).* 2008;84(4 Suppl):S20-26.
- ✓ Barlow-Stewart K, Gaff C, Emery J, Metcalfe SA. Family genetics. *Aust Fam Physician.* 2007 Oct;36(10):802-5. Review.
- ✓ Rich EC, Burke W, Heaton CJ, Haga S, Pinsky L, Short MP, Acheson L. Reconsidering the family history in primary care. *J Gen Intern Med.* 2004 Mar;19(3):273-80. Review.
- ✓ Dolan SM, Moore C. Linking family history in obstetric and pediatric care: assessing risk for genetic disease and birth defects. *Pediatrics.* 2007 Sep;120 Suppl 2:S66-70. Review.
- ✓ Trotter TL, Martin HM. Family history in pediatric primary care. *Pediatrics.* 2007 Sep;120 Suppl 2:S60-5. Review.



Raccomandazione 14 Varicella

RACCOMANDAZIONE 14

- ⇒ **Assicurarsi che tutte le donne siano già immuni nei confronti della varicella attraverso l'anamnesi vaccinale oppure attraverso quella personale (avvenuta infezione diagnosticata da un medico), altrimenti attraverso il test immunologico.**
- ⇒ **Vaccinare le donne che non risultano immuni raccomandando di rimandare il concepimento di un mese, anche se la vaccinazione in gravidanza non è associata a rischi per l'embrione.**

PERCHÉ

- ✓ La varicella in gravidanza può provocare:
 - ✓ nella donna: polmonite (16%) con elevata mortalità materna (28%),
 - ✓ una specifica embriopatia (rischio di 0,4% per infezione 0-12 settimane e del 2% per infezione 13-20 settimane) caratterizzata da cicatrici cutanee (61% dei casi), anomalie oculari (56%), anomalie degli arti (47%), atrofia corticale e ritardo mentale (40%),
 - ✓ zoster precoce (primi anni di vita) dopo la nascita (infezione > 20 settimane),
 - ✓ varicella congenita per infezione materna nelle ultime settimane prima del parto, tanto più grave tanto più l'infezione è in prossimità del parto.
- ✓ Per quanto riguarda la vaccinazione, nonostante non siano stati riferiti danni da vaccinazione antivariella al feto, trattandosi di una vaccinazione con virus attenuati, è opportuno evitare la vaccinazione in gravidanza ed eseguire la vaccinazione subito dopo la mestruazione.

Esito di varicella contratta dalla madre nel primo trimestre di gravidanza: ipoplasia arti, agenesia dita e cicatrici cutanee



© David Clark, MD

Red Book Online Visual Library, 2006. Image 151_30.

Available at: <http://aapredbook.aappublications.org/visual>

Riferimenti bibliografici raccomandati

- ✓ Sauerbrei A, Wutzler P. Herpes simplex and varicella-zoster virus infections during pregnancy: current concepts of prevention, diagnosis and therapy. Part 2: Varicella-zoster virus infections. *Med Microbiol Immunol.* 2007;196:95-102
- ✓ American Academy of Pediatrics. Varicella-Zoster Infections. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, eds. *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases.* 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006:711-725
- ✓ Gershon AA. Chickenpox, measles, and mumps. In: Remington JS, Klein JO, editors. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant.* 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2001. p. 685-732.
- ✓ Enders G, Miller E, Cradock-Watson J, et. al. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet.* 1994;343:1548-1551.



Raccomandazione 15 Rosolia

RACCOMANDAZIONE 15

- ⇒ **Assicurarsi che tutte le donne siano già immuni nei confronti della rosolia attraverso l'anamnesi vaccinale oppure attraverso il test immunologico.**
- ⇒ **Vaccinare le donne che non risultano immuni raccomandando di rimandare il concepimento di un mese, anche se la vaccinazione in gravidanza non è associata a rischi per l'embrione.**

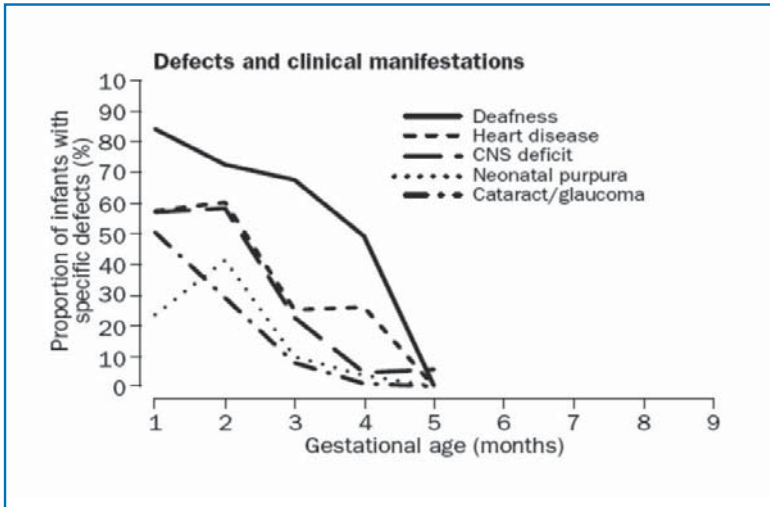
PERCHÉ

- ✓ La rosolia in gravidanza può provocare una complessa embriopatia, caratterizzata da:
 1. deficit di accrescimento prenatale, persistente;
 2. epatosplenomegalia, trombocitopenia, polmonite interstiziale;
 3. difetti dell'occhio: retinopatia, cataratta, microftalmia);
 4. difetti dell'udito: ipo-acusia centrale o periferica;
 5. difetti cardiaci: pervietà del dotto di Botallo, ipoplasia delle arterie polmonari;
 6. deficit cognitivo.
- ✓ Quando apparentemente asintomatica alla nascita l'infezione congenita può causare sordità, malattie autoimmuni e panencefalite progressiva.

La rosolia congenita in Italia

- **Donne in età fertile suscettibili in Italia ≈ 10%**
- **Rosolia congenita ≈ 6 per 100.000 nuovi nati**
- **Gennaio 2005-maggio 2008, 75 notifiche di rosolia in gravidanza da 10 Regioni:**
 - **17 casi diagnosi esclusa; 7 donne hanno effettuato una IVG**
 - **Il 76% non aveva effettuato lo screening**
- **Gennaio 2005-maggio 2008, 27 segnalazioni di rosolia congenita da 4 Regioni:**
 - **18 casi diagnosi esclusa; 4 casi confermati; 3 casi probabili; 2 casi non classificabili**

Frequenza dei difetti principali in funzione del mese di età gestazionale



da Sever JL et al, 1965

Riferimenti bibliografici raccomandati

- ✓ Sever JL, Nelson KB, Gilkeson MR. Rubella epidemic, 1964: effect on 6,000 pregnancies. *Am J Dis Child.* 1965;110(4):395-407
- ✓ Giambi C., Fila A., Ciofi degli Atti M. L., Rota M. C., Salmaso S. Allarme rosolia: promuovere gli interventi per vaccinare le donne suscettibili in età fertile. *Ben Not Ist Super Sanità* 2008;21(5):i-ii
- ✓ American Academy of Pediatrics. Rubella. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, eds. *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases.* 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006:574-579
- ✓ WHO Regional Office for Europe. Eliminating measles and rubella and preventing congenital rubella infection. WHO European Region strategic plan 2005–2010. WHO 2005
- ✓ Joan L. Robinson I, Bonita E. Lee I, Jutta K. Preiksaitis I, Sabrina Plitt2, and Graham A. Tipples. "Prevention of Congenital Rubella Syndrome. What Makes Sense in 2006?" *Epidemiol Rev* 2006;28:81–87.
- ✓ Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Revised ACIP recommendation for avoiding pregnancy after receiving a rubella-containing vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2001 Dec 14;50(49):1117.



Raccomandazione 16

Epatite B

RACCOMANDAZIONE 16

- ➔ **Le donne a rischio di epatite B che non sono state vaccinate vanno vaccinate prima della gravidanza.**
- ➔ **Le donne portatrici dell'infezione vanno informate su come evitare di contagiare il partner e come evitare la trasmissione verticale al feto (immunoprofilassi e inizio vaccinazione alla nascita).**

PERCHÉ

- ✓ Neonati esposti all'infezione acuta in utero hanno maggior rischio di basso peso e prematurità.
- ✓ E' più ragionevole vaccinare prima della gravidanza ma non vi è controindicazione in gravidanza.
- ✓ La vaccinazione in Italia è raccomandata a tutti i nuovi nati da diversi anni.
- ✓ La vaccinazione protegge dalle sequele dell'epatite B (es.: epatite cronica, cirrosi, carcinoma epatico).

Categorie principali ritenute a rischio di infezione

- Conviventi o partner di portatori di Epatite B
- Tossicodipendenti di droghe iniettabili in vena
- Donne con infezioni sessualmente trasmesse o altri comportamenti a rischio, es.: partners multipli
- Viaggiatrici internazionali
- Personale sanitario a possibile contatto con liquidi organici

Riferimenti bibliografici raccomandati

- ✓ Mele A., Tosti M.E., Mariano A., Pizzuti R., Ferro A., Borrini B., et al. Acute hepatitis B 14 years after the implementation of the universal vaccination in Italy: areas of improvement and emerging challenges. *Clinical Infection Diseases* 2008; 46:868-875
- ✓ American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 86: Viral hepatitis in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2007 Oct;110(4):941-56.
- ✓ American Academy of Pediatrics. Hepatitis B Infections. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, eds. *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006
- ✓ Center for Disease Control. A Comprehensive Immunization Strategy to Eliminate Transmission of Hepatitis B Virus Infection in the United States. *MMWR* Dec 2006 / 55(RR16);1-25
- ✓ Gall SA. Maternal immunization to protect the mother and neonate. *Expert Rev Vaccines*. 2005;4:813-8
- ✓ Hieber JP, Dalton D, Shorey J, Combes B. Hepatitis and pregnancy. *J Pediatr.* 1977 Oct;91(4):545-9. h



Raccomandazione 17 Toxoplasmosi

RACCOMANDAZIONE 17

- ⇒ **Tutte le donne devono eseguire il test immunologico per la toxoplasmosi.**
- ⇒ **L'esecuzione del test per la toxoplasmosi nel periodo preconcezionale ha due obiettivi:**
 - ⇒ **rassicurare le donne che risultano positive ed evitare ulteriori test in gravidanza;**
 - ⇒ **fornire alle donne suscettibili (senza anticorpi specifici) consigli su come evitare l'infezione durante la gravidanza (vedi Tabella).**

PERCHÉ

- ✓ L'infezione da *Toxoplasma Gondii* contratta per la prima volta tra 2-4 settimane prima del concepimento e il momento del parto determina nella madre la malattia (spesso inapparente, ma grave se immunodepressa) e la trasmissione al feto dell'infezione con crescente probabilità al proseguire della gravidanza (vedi Figura). Il feto può presentare con frequenza variabile (maggiore nelle prime settimane di gestazione) segni sistemici dell'infezione o esiti sugli organi bersaglio (SNC e occhio).

Tabella. Norme igieniche da ricordare a tutte le donne suscettibili alla Toxoplasmosi

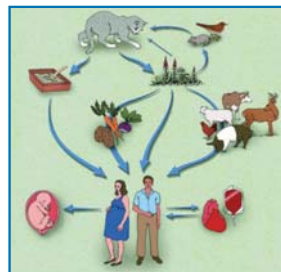
- | |
|---|
| • Mangiare solo carne ben cotta, affumicata o sotto sale. |
| • Evitare di mangiare insaccati (prosciutto e salame) e carne poco cotta o al sangue. |
| • Lavare bene la verdura prima di mangiarla. |
| • Usare guanti di gomma quando viene maneggiata la carne cruda o lavata la verdura, e quando si fa giardinaggio. |
| • Evitare il contatto con le feci di un gatto che non sta sempre in casa e che può essersi nutrito con roditori o uccelli infetti: far pulire la lettiera da altri familiari. |

Tabella. Rischio di avere un bambino con infezione da *Toxoplasma gondii* grave in base alla settimana di gestazione in cui la madre ha contratto l'infezione.

Settimana Infezione Materna	Tasso Trasmissione	Toxoplasmosi congenita grave	Rischio di avere un bambino con infezione
Concepimento	0	>80 %	Basso rischio (basso tasso di trasmissione)
10 sett	2%	>80%	
24 sett	3%	↓	Rischio elevato
30 sett	↓	20%	Basso rischio (infezione frequente manifestazioni lievi)
Parto	>80%	6%	

Modificata da Remington & Klein. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. Elsevier 2011

Figura. Ciclo di trasmissione del *Toxoplasma Gondii* all'uomo e al feto attraverso gatti (tramite suolo, roditori e uccelli infetti), verdure, animali da cortile.



Copyright 2003 Marcia Hartssock

Riferimenti bibliografici raccomandati

- ✓ Gollub EL, Leroy V, Gilbert R, Chêne G, Wallon M; European Toxoprevention Study Group (EUROTOXO). Effectiveness of health education on *Toxoplasma*-related knowledge, behaviour, and risk of seroconversion in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008 Feb;136(2):137-45.
- ✓ Jones J, Lopez A, Wilson M. Congenital toxoplasmosis. *Am Fam Physician*. 2003 May 15;67(10):2131-8.
- ✓ Cook AJ, Gilbert RE, Buffolano W, Zufferey J, Petersen E, Jenum PA, Foulon W, Semprini AE, Dunn DT. Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control study. *European Research Network on Congenital Toxoplasmosis*. *BMJ*. 2000 Jul 15;321(7254):142-7.
- ✓ Lopez A, Dietz VJ, Wilson M, Navin TR, Jones JL. Preventing congenital toxoplasmosis. *MMWR Recomm Rep*. 2000 Mar 31;49(RR-2):59-68.
- ✓ Redrawn with permission from Lynfield R, Guerina NG. Toxoplasmosis. *Pediatr Rev* 1997;18(3):75-83
- ✓ Alford CA. Congenital toxoplasmosis: clinical, laboratory, and therapeutic considerations, with special reference to subclinical disease. *Bull NY Acad Med* 1974; 50: 160-81



Raccomandazione 18

Infezione da Citomegalovirus (CMV)

RACCOMANDAZIONE 18

⇒ **Le donne che hanno bambini piccoli o che lavorano con bambini piccoli possono eseguire il test immunologico nel periodo preconcezionale e se risultano suscettibili devono essere informate su come ridurre il rischio di contrarre l'infezione da CMV in gravidanza (vedi Tabella).**

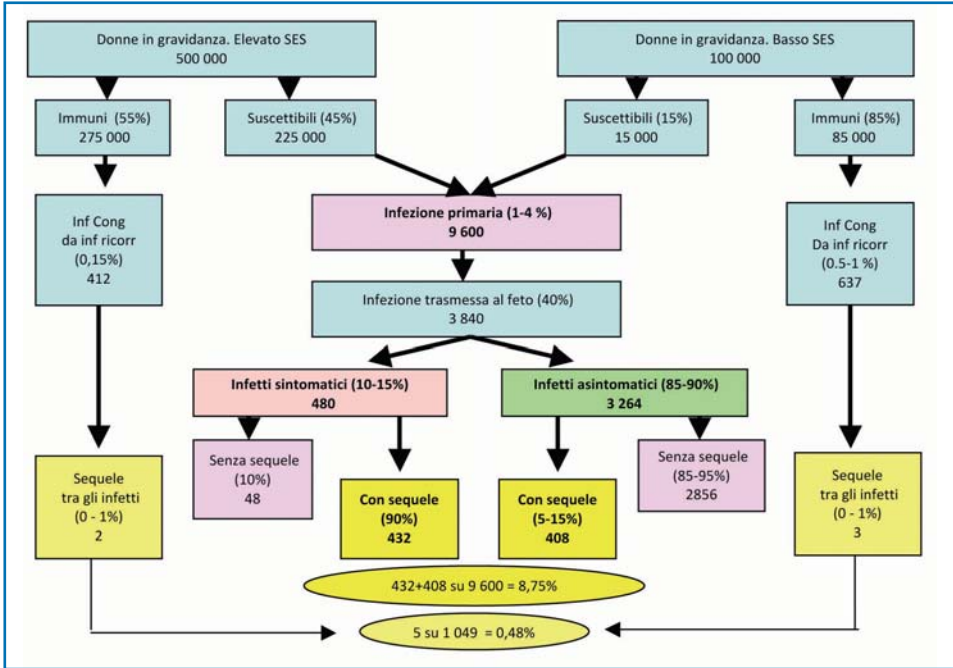
PERCHÉ

- ✓ L'infezione primaria da CMV in gravidanza comporta un rischio di disabilità (es.: sordità, deficit cognitivi) negli esposti all'infezione materna non trascurabile (circa 9%) (vedi Figura 1).
- ✓ Negli Stati Uniti 1 bambino su 750 ha una disabilità dovuta a infezione prenatale da CMV (vedi Figura 2).
- ✓ L'unica norma per una possibile prevenzione primaria è quella preconcezionale o peri-concezionale (test) e in gravidanza (norme igieniche).
- ✓ Il test dopo il primo trimestre di gravidanza non è raccomandato per l'elevata complessità decisionale che si pone quando viene posta la diagnosi di infezione materna durante la gravidanza.
- ✓ Il test eseguito nel periodo preconcezionale, se positivo (la donna ha già contratto l'infezione nel passato), tranquillizza la donna.
- ✓ La reinfezione è rara con conseguenze ancor più rare.

Tabella. Misure igieniche di buon senso, seppure non validate nella loro efficacia da studi ad hoc

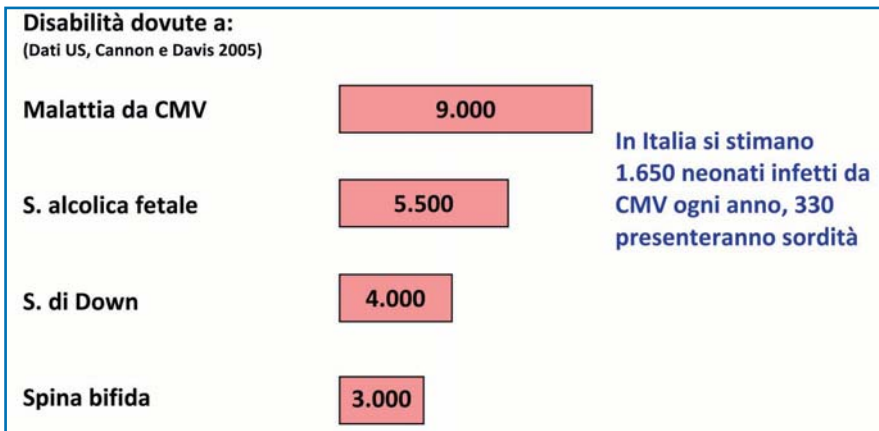
• Se possibile, evitare attività professionale con bambini sotto i 3 anni
• Se inevitabile o se si hanno figli piccoli
– Lavaggio molto accurato delle mani soprattutto dopo contatto con bambini sotto i 3 anni
– Non baciare bambini piccoli vicino alla bocca (<5-6 anni)
– Non condividere bevande, bicchieri, alimenti, piatti, spazzolini da denti con bambini piccoli

Figura 1. Stima della frequenza di infezione congenita (primaria o ricorrente) da CMV, con e senza sequele negli Stati Uniti



Modificata da Remington & Klein. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. Elsevier 2011

Figura 2. Infezione congenita da CMV: un problema trascurato! Confronto tra la numerosità di casi tra 4 disabilità che si verificano negli Stati Uniti





Riferimenti bibliografici raccomandati

- ✓ Gollub EL, Leroy V, Gilbert R, Chêne G, Wallon M; European Toxoprevention Study Group (EUROTOXO). Effectiveness of health education on Toxoplasma-related knowledge, behaviour, and risk of seroconversion in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008 Feb;136(2):137-45.
- ✓ Read JS, Cannon MJ, Stanberry LR, Schuval S. Prevention of mother-to-child transmission of viral infections. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2008 Oct;38(9):274-97.
- ✓ Adler SP, Marshall B. Cytomegalovirus infections. *Pediatr Rev.* 2007 Mar;28(3):92-100.
- ✓ Adler SP, Nigro G, Pereira L. Recent advances in the prevention and treatment of congenital cytomegalovirus infections. *Semin Perinatol.* 2007 Feb;31(1):10-8.
- ✓ Ross DS, Dollard SC, Victor M, Sumartojo E, Cannon MJ. The epidemiology and prevention of congenital cytomegalovirus infection and disease: activities of the Centers for Disease Control and Prevention Workgroup. *J Womens Health (Larchmt).* 2006 Apr;15(3):224-9.
- ✓ Cannon MJ, Davis KF. Washing our hands of the congenital cytomegalovirus disease epidemic. *BMC Public Health.* 2005 Jun 20;5:70.
- ✓ Adler SP, Finney JW, Manganello AM, Best AM. Prevention of child-to-mother transmission of cytomegalovirus among pregnant women. *J Pediatr.* 2004 Oct;145(4):485-91.
- ✓ Remington & Klein *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn* Infant 5° Ed 2001 Saunders : Schema di Stagno S & Whitley R. , NEJM , 1985; 313:1270-4



Raccomandazione 19

Infezione da HIV

RACCOMANDAZIONE 19

- ⇨ **Informare tutte le coppie sulle modalità di trasmissione e di prevenzione dell'infezione da HIV. Incoraggiare tutte le coppie in età fertile ad eseguire un test per l'HIV, anche in assenza di fattori di rischio, in particolare in vista di una gravidanza.**
- ⇨ **Trattare le donne che risultano positive e fornire le informazioni sulle possibilità di riduzione del rischio di trasmissione fetale, eventualmente anche con tecniche di riproduzione assistita.**

PERCHÉ

- ✓ Il trattamento con farmaci antiretrovirali riduce sensibilmente il rischio di trasmissione dell'infezione al feto (da >20% a <2%).
- ✓ Le moderne tecniche di riproduzione assistita consentono una ulteriore riduzione del rischio nelle coppie discordanti per la positività.

Riferimenti bibliografici raccomandati

- ✓ de Ruiter A, Mercey D, Anderson J, Chakraborty R, Clayden P, Foster G, Gilling-Smith C, Hawkins D, Low-Beer N, Lyall H, O'Shea S, Penn Z, Short J, Smith R, Sonecha S, Tookey P, Wood C, Taylor G. British HIV Association and Children's HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2008. *HIV Med.* 2008 Aug;9(7):452-502.
- ✓ Hawkins D, Blott M, Clayden P, de Ruiter A, Foster G, Gilling-Smith C, Gosrani B, Lyall H, Mercey D, Newell ML, O'Shea S, Smith R, Sunderland J, Wood C, Taylor G; BHIVA Guidelines Writing Committee. Guidelines for the management of HIV infection in pregnant women and the prevention of mother-to-child transmission of HIV. *HIV Med.* 2005 Jul;6 Suppl 2:107-48.
- ✓ Mofenson LM; Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Public Health Service Task Force. U.S. Public Health Service Task Force recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States. *MMWR Recomm Rep.* 2002 Nov 22;51(RR-18):1-38;



Raccomandazione 20

Sifilide

RACCOMANDAZIONE 20

- ⇒ **Incoraggiare tutte le coppie in età fertile ad eseguire un test non treponemico (VDLR, RPR, USR, TRUST) per la diagnosi di sifilide.**
- ⇒ **I casi positivi vanno sottoposti a test di conferma e trattamento con penicillina a dosi congrue con la fase dell'infezione. Anche il partner va trattato per evitare fenomeni di infezione incrociata.**

PERCHÉ

- ✓ La sifilide può essere trasmessa al feto per via placentare.
- ✓ La sifilide congenita può essere causa di natimortalità, prematurità, morte neonatale, disabilità tra cui cecità e sordità.
- ✓ La sifilide congenita può essere completamente evitata se il trattamento ha inizio prima del concepimento o almeno nelle prime fasi della gravidanza.

Riferimenti bibliografici raccomandati

- ✓ La sifilide può essere trasmessa al feto per via placentare.
- ✓ La sifilide congenita può essere causa di natimortalità, prematurità, morte neonatale, disabilità tra cui cecità e sordità.
- ✓ La sifilide congenita può essere completamente evitata se il trattamento ha inizio prima del concepimento o almeno nelle prime fasi della gravidanza.
- ✓ Riferimenti bibliografici raccomandati
- ✓ Wolff T, Shelton E, Sessions C, Miller T. Screening for syphilis infection in pregnant women: evidence for the U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2009 May 19;150(10):710-6.
- ✓ Chau J, Atashband S, Chang E, Westerberg BD, Kozak FK. A systematic review of pediatric sensorineural hearing loss in congenital syphilis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009 Jun;73(6):787-92. Epub 2009 Mar 24.
- ✓ Chakraborty R, Luck S. Syphilis is on the increase: the implications for child health. *Arch Dis Child.* 2008 Feb;93(2):105-9.
- ✓ Hossain M, Broutet N, Hawkes S. The elimination of congenital syphilis: a comparison of the proposed World Health Organization action plan for the elimination of congenital syphilis with existing national maternal and congenital syphilis policies. *Sex Transm Dis.* 2007 Jul;34(7 Suppl):S22-30
- ✓ Walker GJ, Walker DG. Congenital syphilis: a continuing but neglected problem. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007 Jun;12(3):198-206. Epub 2007 Feb 28. h



Raccomandazione 21

Infezione da Chlamydia

RACCOMANDAZIONE 21

⇒ **Le donne sotto i 25 anni o che hanno comportamenti sessuali a rischio dovrebbero eseguire annualmente lo screening per l'infezione da Chlamydia.**

PERCHÉ

- ✓ L'infezione è frequente, soprattutto sotto i 25 anni; in Italia riferite prevalenze tra l'1,2% e il 12,3% ed è in aumento in tutti i paesi dell'Europa del Nord ove sono stati svolti studi di tendenze temporali.
- ✓ L'infezione da Chlamydia, spesso asintomatica, può causare malattia infiammatoria pelvica (MIP) nel 10-15% delle infezioni non trattate, infertilità tubarica nel 10-15% delle MIP, poliabortività, gravidanze ectopiche, rottura precoce delle membrane, parto prematuro e mortalità infantile.
- ✓ E' disponibile una terapia efficace: Azitromicina è il farmaco di scelta.
- ✓ Gli screening attuali hanno buona sensibilità (70-80%) e alta specificità (96-100%).
- ✓ In un trial randomizzato il trattamento dopo screening ha ridotto il rischio di MIP dal 28 al 13 per 1.000 (NNT=67).
- ✓ E' la causa di infertilità tubarica più prevenibile.

Riferimenti bibliografici raccomandati

- ✓ Johnson RE, Newhall WJ, Papp JR, Knapp JS, Black CM, Gift TL, Steece R, Markowitz LE, Devine OJ, Walsh CM, Wang S, Gunter DC, Irwin KL, DeLisle S, Berman SM. Screening tests to detect Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae infections--2002. MMWR Recomm Rep. 2002 Oct 18;51(RR-15):1-38; quiz CE1-4.
- ✓ U.S. Preventive Services Task Force. Screening for chlamydial infection: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2007 Jul 17;147(2):128-34.
- ✓ Meyers DS, Halvorson H, Luckhaupt S; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for chlamydial infection: an evidence update for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2007 Jul 17;147(2):135-42; Summary for patients in: Ann Intern Med. 2007 Jul 17;147(2):144.
- ✓ US Preventive Services Task Force. Screening for chlamydial infection: recommendations and rationale. Am J Prev Med. 2001 Apr;20(3 Suppl):90-4. I

**Categorie principali ritenute
a rischio di infezione da Chlamydia**

- Età ≤ 25 anni in persona sessualmente attiva
- Precedente infezione sessualmente trasmessa
- Contatti con persona o persone con riconosciuta infezione sessualmente trasmessa
- Un nuovo partner o più di due partner sessuali nel corso dell'anno precedente
- Nessuna contraccezione o utilizzo esclusivo di metodi non di barriera
- Abuso di alcol o uso di sostanze stupefacenti
- Vittime di violenza sessuale



Raccomandazione 22

Altre infezioni ed altre vaccinazioni

Infezione	Raccomandazione	Perché
Gonorrea	Screening nelle coppie ad alto rischio, trattamento dei casi diagnosticati	Malattia infiammatoria pelvica, infertilità, gravidanze ectopiche; corioamnionite, PROM, prematurità; nel neonato congiuntivite, cecità, meningite
Tubercolosi	Screening in donne a rischio e trattamento	Fattore di rischio per prematurità. Rischio conversione fase attiva
Epatite C	Screening in donne a rischio	Trasmissione al neonato 5% Trattamento controindicato in gravidanza
Listeriosi	Informazioni alimentari a tutte le donne	Listeriosi congenita
Malaria	Informazione sui viaggi in aree endemiche, profilassi se inevitabile	Mortalità materna
Vaginiti	Trattamento dei casi sintomatici, screening e trattamento se precedente esito avverso gravidanza	Rischio di aborto e prematurità
Vaccinazione anti-influenzale	Raccomandata se inizio gravidanza previsto in epoca epidemica e nelle donne a rischio di complicazioni	Evita rischi per la madre e possibilmente per l'embrione
Vaccinazione DPT	Valutare stato vaccinale ed eseguire un richiamo se sono passati più di 10 anni dall'ultima dose	L'immunità passiva per il tetano può proteggere il neonato. La vaccinazione può evitare la trasmissione della pertosse al neonato



Raccomandazione 23

Alimentazione

RACCOMANDAZIONE 23

- ⇒ **Valutare le abitudini alimentari della donna ed incoraggiare:**
 - ⇒ **una corretta alimentazione: normocalorica, ricca di frutta / verdura fresca (5 porzioni al giorno), di pesce (apporto acidi grassi essenziali; 2-3 volte a settimana) e povera di grassi, zuccheri raffinati e dolci, max 2-3 caffè/die,**
 - ⇒ **l'esclusione di alimenti a rischio di trasmissione di infezioni (alimenti crudi o poco cotti, formaggi erborinati e patè) o con possibili quantità eccessive di vitamina A (fegato) o metilmercurio (pesce spada, tonno).**
- ⇒ **Assicurarsi che un'eventuale alimentazione vegetariana sia ben equilibrata per apporto di proteine, vitamine ed oligoelementi.**

PERCHÉ

- ✓ La corretta alimentazione di tipo mediterraneo promuove la salute generale a prescindere da considerazioni sulla salute riproduttiva.
- ✓ E' noto che l'alimentazione "mediterranea" è la più salutare che si possa immaginare. Pur tuttavia vi sono evidenze che gli Italiani utilizzano poco tale alimentazione. Va quindi incoraggiata il più possibile. L'alimentazione ricca di frutta e verdura rappresenta anche la base per migliorare l'efficacia della supplementazione vitaminica con acido folico (vedi raccomandazione 24).
- ✓ Alcune recenti ricerche suggeriscono che l'alimentazione mediterranea "vera" migliora la capacità riproduttiva della donna e può ridurre il rischio di spina bifida, labiopalatoschisi e cardiopatie.
- ✓ L'esclusione di alcuni alimenti nel periodo preconcezionale e in gravidanza, come carne poco cotta o insaccati è opportuna per le donne non ancora immuni nei confronti della toxoplasmosi (vedi raccomandazione 17), mentre l'esclusione di formaggi erborinati e paté (per evitare la listeriosi), di fegato e di pesce spada e tonno sono raccomandabili per tutte le donne.



- ✓ Maggiori indicazioni su un menù settimanale di alimenti per seguire un'adeguata alimentazione mediterranea possono essere reperite sul sito dell'Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione: www.inran.it.

Riferimenti bibliografici raccomandati

- ✓ Obermann-Borst S, Vujkovic M, de Vries J, Wildhagen M, Looman C, de Jonge R, Steegers E, Steegers-Theunissen R. A maternal dietary pattern characterised by fish and seafood in association with the risk of congenital heart defects in the offspring. *BJOG*. 2011 May 18
- ✓ Vujkovic M, de Vries JH, Lindemans J, Macklon NS, van der Spek PJ, Steegers EA, Steegers-Theunissen RP. The preconception Mediterranean dietary pattern in couples undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatment increases the chance of pregnancy. *Fertil Steril*. 2010 Nov;94(6):2096-101.
- ✓ Vujkovic M, Steegers EA, Looman CW, Ocké MC, van der Spek PJ, Steegers-Theunissen RP. The maternal Mediterranean dietary pattern is associated with a reduced risk of spina bifida in the offspring. *BJOG*. 2009 Feb;116(3):408-15.
- ✓ Fowles ER. What's a Pregnant Woman to Eat? A Review of Current USDA Dietary Guidelines and MyPyramid. *J Perinat Educ*. 2006 Fall;15(4):28-33.
- ✓ Kaiser L, Allen LH; American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: nutrition and lifestyle for a healthy pregnancy outcome. *J Am Diet Assoc*. 2008 Mar;108(3):553-61.
- ✓ Ross MP, Brundage S. Preconception counseling about nutrition and exercise. *J S C Med Assoc*. 2002 Oct;98(6):260-3.
- ✓ NICE Clinical guideline Antenatal care: routine care for the healthy pregnant woman. Marzo 2008. <http://www.nice.org.uk/CG62>.
- ✓ Health Council of the Netherlands. Preconception care: a good beginning. <http://www.healthcouncil.nl/pdf.php?ID=1598&p=1>.



Raccomandazione 24

Folati, acido folico e altre vitamine

RACCOMANDAZIONE 24

- ⇒ **Se la donna / coppia non esclude la possibilità di una gravidanza nei prossimi mesi:**
 - ⇒ suggerire una reale alimentazione mediterranea (ricca di frutta e verdura a maggior contenuto di folati),
 - ⇒ poiché l'alimentazione da sola, seppure ricca di folati, non raggiunge livelli giornalieri ottimali, prescrivere fino alla fine del 3° mese di gravidanza un prodotto che fornisca almeno 0,4 mg/die di acido folico oppure un polivitaminico con acido folico ma senza vitamina A (la presenza di β -carotene ovvero di pro-vitamina A è accettabile).
- ⇒ **Nelle donne che hanno già avuto una gravidanza esitata in feto o neonato con difetto del tubo neurale va prescritto un dosaggio di 4-5 mg/die. Tale dosaggio può essere utilizzato anche in donne che hanno avuto in precedenza un feto o neonato con malformazione di origine multifattoriale (es.: cardiopatie, labio/palatoschisi), o che soffrono di diabete o epilessia.**
- ⇒ **Assicurarsi che l'apporto di vitamina D, iodio e calcio sia adeguato.**
- ⇒ **Assicurarsi che un'eventuale alimentazione vegetariana sia ben equilibrata per apporto di proteine, vitamine ed oligoelementi.**
- ⇒ **Non è necessaria la supplementazione con ferro di routine.**

PERCHÉ

- ✓ L'acido folico con o senza altre vitamine del gruppo B riduce il rischio di difetti del tubo neurale (vedi Figura). Va prescritto a tutte le donne che non escludono la

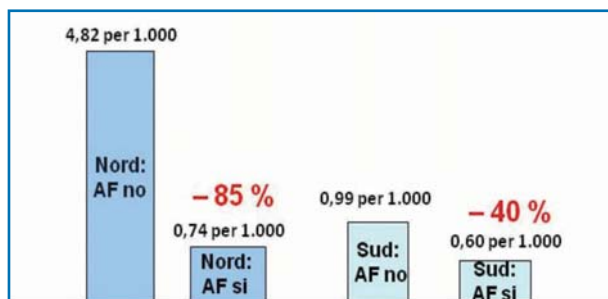


Raccomandazioni per il counseling preconcezionale

possibilità di una gravidanza nel futuro e non usano metodi di controllo della fertilità affidabili. Può essere preso per lunghi periodi di tempo senza alcun problema.

- ✓ Inoltre un aumentato apporto di acido folico “probabilmente” (la ricerca biomedica non ha ancora prodotto prove definitive come per i difetti del tubo neurale) riduce anche il rischio di:
 - ✓ altre malformazioni (in particolare gli studi effettuati suggeriscono una diminuzione del rischio di cardiopatie congenite e di labio/palatoschisi) e tumori infantili,
 - ✓ alcuni esiti avversi della gravidanza: prematurità, distacco di placenta,
 - ✓ malattie vascolari e tumori dell’età adulta.
- ✓ La supplementazione con acido folico non sostituisce un’alimentazione corretta e che l’alimentazione corretta non sostituisce la supplementazione. Vanno realizzate ambedue le strategie. L’uso di un multivitaminico (vedi Tabella) o del dosaggio di 4-5 mg/die possono essere presi in considerazione. Vi sono suggerimenti di una loro maggiore efficacia e sono in corso studi per stabilirlo meglio.
- ✓ La vitamina A potrebbe rappresentare un fattore di rischio di malformazioni e quindi, se viene utilizzato un multivitaminico per il principio di precauzione dovrebbe essere evitata (max 700 microg RAE (Retinol Activity Equivalent) ovvero 2300 UI/die) o fornita come β -carotene.
- ✓ L’apporto di vitamina D può essere carente in donne di basso livello economico; donne che non mangiano abitualmente uova e latte; donne di 19-24 anni; donne obese; donne che non si espongono al sole; donne straniere di origine africana o del sud-est asiatico.
- ✓ L’apporto di iodio in gravidanza raccomandato è di 250 microgrammi/die.
- ✓ Maggiori indicazioni su un menù settimanale di alimenti per seguire un’adeguata alimentazione mediterranea possono essere reperite sul sito dell’Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione: www.inran.it.

Decremento dei difetti del tubo neurale ottenuto con una supplementazione di acido folico al dosaggio di 0,4 mg/die (AF) in uno studio svolto in Cina del Nord e Cina del Sud



Prodotti farmaceutici o parafarmaceutici (P) esemplificativi (non esiste lista dei farmaci da banco) utili per prescrivere acido folico

Prodotto	A F (mg)	N cp	Costo die	Note
Fertifol	0,4	28	0,09	SSN-A
Folidex	0,4	28	0,09	SSN-A
Folic Acid Biovea	0,8	750	0,05	P-Internet
Multicentrum Materna	0,4	90	0,40	P con altre vitamine
Folac	0,4	60	0,20	P
Serengrav	0,4	40	0,05	P
Folico	0,4	40	0,30	P
Gravigil	0,4	30	0,50	P con altre vitamine*
Azinc gravidanza	0,13	45	0,22	P con altre vitamine*

*Prodotto in esaurimento **Aggiornato al 06/07/2011**



Raccomandazioni per il counseling preconcezionale

Riferimenti bibliografici raccomandati

- ✓ Nilsen RM, Vollset SE, Gjessing HK, Skjaerven R, Melve KK, Schreuder P, Alsaker ER, Haug K, Daltveit AK, Magnus P. Self-selection and bias in a large prospective pregnancy cohort in Norway. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2009 Nov;23(6):597-608.
- ✓ Bukowski R, Malone FD, Porter FT, Nyberg DA, Comstock CH, Hankins GD, Eddleman K, Gross SJ, Dugoff L, Craigo SD, Timor-Tritsch IE, Carr SR, Wolfe HM, D'Alton ME. Preconceptional folate supplementation and the risk of spontaneous preterm birth: a cohort study. *PLoS Med.* 2009 May 5;6(5):e1000061.
- ✓ Wilson RD et al. Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada and The MotherRisk Program. Preconceptional vitamin/folic acid supplementation 2007: the use of folic acid in combination with a multivitamin supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can.* 2007 Dec;29(12):1003-26.
- ✓ Goh YI, Bollano E, Einarson TR, Koren G. Prenatal Multivitamin Supplementation and Rates of Congenital Anomalies: A Meta-Analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2006, 28: 680-9
- ✓ Czeizel AE, Puho E. Maternal use of nutritional supplements during the first month of pregnancy and decreased risk of Down's syndrome: case-control study. *Nutrition* 2005, 21: 698-704
- ✓ Czeizel AE. The primary prevention of birth defects: multivitamins or folic acid? *Int J Med Sci* 2004, 1: 50-61
- ✓ Botto LD, Olney RS, Erickson JD. Vitamin supplements and the risk for congenital anomalies other than neural tube defects. *Am J Med Genet* 2004, 125: 12-21
- ✓ Berry RJ, Li Z, Erickson JD, Li S, Moore CA, Wang H, Mulinare J, Zhao P, Wong LC, Gindler J, Hong S, Correa A, for the China-US Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. *N Engl J Med* 1999, 341: 1485-90.



Raccomandazione 25

Fumo di sigaretta

RACCOMANDAZIONE 25

- ⇨ **Tutte le donne in età fertile che fumano vanno incoraggiate a smettere di fumare, soprattutto in vista di una gravidanza, attraverso una breve sessione di counseling anti-fumo adeguato oppure consigliando un intervento presso centri specialistici.**

PERCHÉ

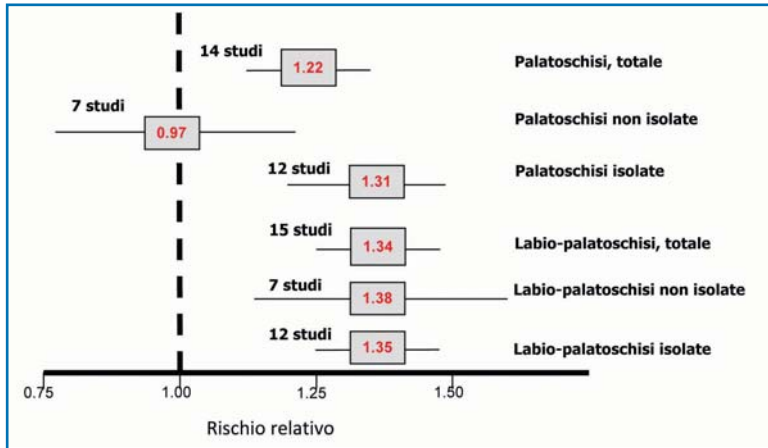
- ✓ Il fumo prima e durante la gravidanza è un fattore di rischio per lo stato di salute in generale e per molteplici esiti avversi della riproduzione, tra cui sub-fertilità, restrizione dell'accrescimento fetale, schisi orali e SIDS (vedi Tabella e Figura).
- ✓ La semplice informazione o la superficiale raccomandazione di smettere di fumare sono totalmente inutili. Ogni sanitario si deve impegnare a far adottare alla donna fumatrice la strategia più idonea per raggiungere l'obiettivo di smettere di fumare prima del concepimento.

Tabella. Rischio relativo (IC 95%) osservato in revisioni sistematiche associate ad alcuni principali esiti avversi della riproduzione

Esito	Rischio relativo	Referenza
Aborto	1.24 (1.19-1.30)	Di Franza e Lew, 1995
Placenta previa	1.58 (1.04-2.12)	Castles, 1999
Abruptio placentae	1.62 (1.46-1.77)	Castles, 1999
Gravidanza ectopica	1.77 (1.31-2.22)	Castles, 1999
Rottura membrane	1.70 (1.18-2.25)	Castles, 1999
Pre-eclampsia	0.51 (0.37-0.63)	Castles, 1999
Parto prematuro	1.27 (1.21-1.33)	Shah, 2000
Basso peso neonatale	1.82 (1.67-1.97)	Di Franza e Lew, 1995
Mortalità perinatale	1.26 (1.19-1.34)	Di Franza e Lew, 1995
SIDS	2.08 (1.83-2.38)	Anderson, 1997



Figura. Rischi relativi di palatoschisi e labio-palatoschisi osservati nella revisione sistematica di vari studi associati al fumo materno (Little J et al., 2004)



Riferimenti bibliografici raccomandati

- ✓ Melvin CL, Dolan-Mullen P, Windsor RA, Whiteside HP Jr, Goldenberg RL. Recommended cessation counselling for pregnant women who smoke: a review of the evidence. *Tob Control*. 2000;9 Suppl 3:80-4.
- ✓ Rosenthal AC, Melvin CL, Barker DC. Treatment of tobacco use in preconception care. *Matern Child Health J*. 2006 Sep;10(5 Suppl):S147-8. Review. No abstract available.
- ✓ The impact of smoking on sexual, reproductive and child health board of Science and Education and Tobacco Control Resource Centre February 2004 http://www.bma.org.uk/images/smoking_tcm41-21289.pdf
- ✓ Little J, Cardy A, Munger RG. Tobacco smoking and oral clefts: a meta-analysis. *Bull World Health Organ*. 2004 Mar;82(3):213-8.
- ✓ Lumley J, Oliver SS, Chamberlain C, Oakley K.: Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database Issue 2, 2004*
- ✓ Shah NR, Bracken MB A systematic review and meta-analysis of prospective studies on the association between maternal cigarette smoking and preterm delivery.. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Feb;182(2):465-72.
- ✓ Castles A, Adams EK, Melvin CL, Kelsch C, Boulton ML. Effects of smoking during pregnancy. Five meta-analyses. *Am J Prev Med*. 1999 Apr;16(3):208-15.
- ✓ Anderson HR, Cook DG. Passive smoking and sudden infant death syndrome: review of the epidemiological evidence. *Thorax*. 1997 Nov;52(11):1003-9.
- ✓ DiFranza JR, Lew RA. Effect of maternal cigarette smoking on pregnancy complications and sudden infant death syndrome. *J Fam Pract*. 1995 Apr;40(4):385-94.



Raccomandazione 26

Bevande alcoliche

RACCOMANDAZIONE 26

- ⇒ **Indagare in tutte le donne in età fertile sull'abitudine ad assumere bevande alcoliche.**
- ⇒ **Se la donna ne fa un uso moderato:**
 - ⇒ **informare sull'opportunità dell'astensione pressoché completa in vista della gravidanza e in gravidanza, e sui rischi dello stato di ebbrezza (binge drinking).**
- ⇒ **Se la donna è una forte bevitrice:**
 - ⇒ **informare sui rischi legati all'abuso di bevande alcoliche per la propria salute, per la salute riproduttiva e per lo sviluppo embrio-fetale ed aiutarla a smettere e a rimandare la gravidanza. Può essere necessario inviare a centri specializzati.**

PERCHÉ

- ✓ L'uso di bevande alcoliche, anche moderato, pari a 7-10 drinks/settimana, oppure un singolo episodio di ebbrezza (> 3 drinks in singola occasione) in gravidanza può essere associato a deficit neuromotori, cognitivi e comportamentali nei bambini esposti, evidenziabili nei primi anni di vita o in età scolare.
- ✓ Il consumo eccessivo di bevande alcoliche è associato a aumentato rischio di subfertilità della coppia, aborto spontaneo, morte fetale e sindrome feto-alcolica.
- ✓ I livelli di alcol assunti prima della gravidanza predicono bene quelli assunti in gravidanza. Smettere nel periodo preconcezionale crea un'abitudine virtuosa indispensabile per la salute del futuro bambino.
- ✓ In molti paesi sviluppati esistono raccomandazioni ufficiali e campagne educative per evitare qualunque assunzione di bevande alcoliche in gravidanza.



Raccomandazioni per il counseling preconcezionale

Definizione di consumo moderato ed eccessivo

Consumo moderato	1 – 2 drinks / die 7 – 10 drinks /settimana
Consumo occasionale eccessivo	3 – 5 drinks in una giornata
Consumo eccessivo	4 – 6 drinks / die

**Figura 1 Equivalenza di “1-drink”
per diversa tipologia di bevande alcoliche**

	BIRRA: 330 ml al 4% = 13,2 ml alcol = 1,04 drink
	LIQUORE: 30 ml al 43° % = 12,9 ml alcol = 1,01 drink
	VINO: 125 ml a 14° % = 17,5 ml alcol = 1,38 drink

1 DRINK IN ITALIA EQUIVALE A 12,7 ml DI ALCOL PURO

**Figura 2. Esempi di avvertimento per le donne in gravidanza
utilizzati all'estero, anche su prodotti italiani esportati**

<p>WARNING</p> <p>Drinking Distilled Spirits, Beer, Coolers, Wine and Other Alcoholic Beverages May Increase Cancer Risk, and, During Pregnancy, Can Cause Birth Defects.</p>	<p>ADVERTENCIA</p> <p>Beber Licores Destilados, Cerveza, Refrescos Con Alcohol, Vino Y Otras Bebidas Alcohólicas Puede Incrementar El Riesgo De Cáncer Y, Durante El Embarazo, Puede Causar Defectos Congénitos.</p>	
--	---	---

Figura 3. Esempio di manifesto che raccomanda alle donne in gravidanza di escludere le bevande alcoliche



Riferimenti bibliografici raccomandati

- ✓ Floyd RL, Sobell M, Velasquez MM, Ingersoll K, Nettleman M, Sobell L, Mullen PD, Ceperich S, von Sternberg K, Bolton B, Johnson K, Skarpness B, Nagaraja J; Project CHOICES Efficacy Study Group. Preventing alcohol-exposed pregnancies: a randomized controlled trial. *Am J Prev Med.* 2007 Jan;32(1):1-10.
- ✓ Bertholet N, Daeppen JB, Wietlisbach V, Fleming M, Burnand B. Reduction of alcohol consumption by brief alcohol intervention in primary care: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2005 May 9;165(9):986-95. Review
- ✓ Chang G, McNamara TK, Orav EJ, Koby D, Lavigne A, Ludman B, Vincitorio NA, Wilkins-Haug L. Brief intervention for prenatal alcohol use: a randomized trial. *Obstet Gynecol.* 2005 May;105(5 Pt 1):991-8.
- ✓ Whitlock EP, Polen MR, Green CA, Orleans T, Klein J; U.S. Preventive Services Task Force. Behavioral counseling interventions in primary care to reduce risky/harmful alcohol use by adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2004 Apr 6;140(7):557-68.
- ✓ U.S. Preventive Services Task Force. Screening and behavioral counseling interventions in primary care to reduce alcohol misuse: recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2004 Apr 6;140(7):554-6.
- ✓ [No authors listed] Summaries for patients. Screening and counseling to reduce alcohol misuse: recommendations from the United States Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2004 Apr 6;140(7):164.
- ✓ Manwell LB, Fleming MF, Mundt MP, Stauffacher EA, Barry KL. Treatment of problem alcohol use in women of childbearing age: results of a brief intervention trial. *Alcohol Clin Exp Res.* 2000 Oct;24(10):1517-24.
- ✓ Reynolds KD, Coombs DW, Lowe JB, Peterson PL, Gayoso E. Evaluation of a self-help program to reduce alcohol consumption among pregnant women. *Int J Addict.* 1995 Mar;30(4):427-43.
- ✓ Weiner L, Morse BA, Garrido P. FAS/FAE: focusing prevention on women at risk. *Int J Addict.* 1989 May;24(5):385-95. Review



Raccomandazione 27

Sostanze stupefacenti

RACCOMANDAZIONE 27

- ⇒ **Tutte le donne, anche se non dichiarano o non vengono identificate come utilizzatrici di sostanze stupefacenti, vanno fatte riflettere con adatto materiale informativo sui rischi per la salute in generale e in particolare per quella riproduttiva e vanno informate sui programmi di supporto per smettere.**

PERCHÉ

- ✓ La prevalenza d'uso di cannabis, cocaina e altre sostanze stupefacenti è elevata, maggiore di quanto si pensi, soprattutto tra i giovani.
- ✓ L'uso di sostanze stupefacenti prima del concepimento e durante la gravidanza è associato a riduzione della fertilità femminile e maschile e ad aumento di esiti avversi della riproduzione.

Riferimenti bibliografici raccomandati

- ✓ Goldschmidt L, Richardson GA, Willford J, Day NL. Prenatal marijuana exposure and intelligence test performance at age 6. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008 Mar;47(3):254-63.
- ✓ Kuczkowski KM. The effects of drug abuse on pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007 Dec;19(6):578-85.
- ✓ Forrester MB, Merz RD. Risk of selected birth defects with prenatal illicit drug use, Hawaii, 1986-2002. *J Toxicol Environ Health A*. 2007 Jan;70(1):7-18.
- ✓ Lumeng JC, Cabral HJ, Gannon K, Heeren T, Frank DA. Pre-natal exposures to cocaine and alcohol and physical growth patterns to age 8 years. *Neurotoxicol Teratol*. 2007 Jul-Aug;29(4):446-57.
- ✓ Huizink AC, Mulder EJ. Maternal smoking, drinking or cannabis use during pregnancy and neurobehavioral and cognitive functioning in human offspring. *Neurosci Biobehav Rev*. 2006;30(1):24-41.
- ✓ Smith LM, LaGasse LL, Derauf C, Grant P, Shah R, Arria A, Huestis M, Haning W, Strauss A, Della Grotta S, Liu J, Lester BM. The infant development, environment, and lifestyle study: effects of prenatal methamphetamine exposure, polydrug exposure, and poverty on intrauterine growth. *Pediatrics*. 2006 Sep;118(3):1149-56.

- ✓ Morrow CE, Vogel AL, Anthony JC, Ofir AY, Dausa AT, Bandstra ES. Expressive and receptive language functioning in preschool children with prenatal cocaine exposure. *J Pediatr Psychol.* 2004 Oct;29(7):543-54.
- ✓ Frank DA, Jacobs RR, Beeghly M, Augustyn M, Bellinger D, Cabral H, Heeren T. Level of prenatal cocaine exposure and scores on the Bayley Scales of Infant Development: modifying effects of caregiver, early intervention, and birth weight. *Pediatrics.* 2002 Dec;110(6):1143-52.
- ✓ Bandstra ES, Morrow CE, Vogel AL, Fifer RC, Ofir AY, Dausa AT, Xue L, Anthony JC. Longitudinal influence of prenatal cocaine exposure on child language functioning. *Neurotoxicol Teratol.* 2002 May-Jun;24(3):297-308.
- ✓ Frank DA, Augustyn M, Knight WG, Pell T, Zuckerman B. Growth, development, and behavior in early childhood following prenatal cocaine exposure: a systematic review. *JAMA.* 2001 Mar 28;285(12):1613-25.
- ✓ Bandstra ES, Morrow CE, Anthony JC, Churchill SS, Chitwood DC, Steele BW, Ofir AY, Xue L. Intrauterine growth of full-term infants: impact of prenatal cocaine exposure. *Pediatrics.* 2001 Dec;108(6):1309-19.
- ✓ Held JR, Riggs ML, Dorman C. The effect of prenatal cocaine exposure on neurobehavioral outcome: a meta-analysis. *Neurotoxicol Teratol.* 1999 Nov-Dec;21(6):619-25
- ✓ Bracken MB, Eskenazi B, Sachse K, McSharry JE, Hellenbrand K, Leo-Summers L. Association of cocaine use with sperm concentration, motility, and morphology. *Fertil Steril.* 1990 Feb;53(2):315-22.
- ✓ Mueller BA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE. Recreational drug use and the risk of primary infertility. *Epidemiology.* 1990 May;1(3):195-200.



Raccomandazione 28

Rischi ambientali

RACCOMANDAZIONE 28

- ⇒ **Valutare se l'attività lavorativa o del tempo libero della donna e del partner può essere associata all'esposizione di un agente chimico dannoso per la salute riproduttiva e l'esito della gravidanza .**
- ⇒ **In caso di possibili esposizioni dannose raccomandare un colloquio con il medico del lavoro, se accessibile, o in alternativa fornire le opportune raccomandazioni.**
- ⇒ **Anticipare le informazioni sulla normativa di tutela delle lavoratrici madri (Decreto Legislativo 26 marzo 2001, con particolare riferimento all'allegato C).**

PERCHÉ

- ✓ Alcune sostanze chimiche rappresentano un fattore di rischio per infertilità, aborto spontaneo, parto prematuro, restrizione della crescita fetale o difetti congeniti.
- ✓ E' opportuno mettere in atto misure preventive sin dal periodo preconcezionale, inclusa la consultazione con un medico del lavoro in casi appropriati.
- ✓ Evitare preoccupazioni alla donna su agenti di non provata pericolosità (es: tintura dei capelli 3-4 volte nell'arco della gravidanza).

Settore	Esposizione	Esempio
Agricoltura	Pesticidi, erbicidi	Dibromocloropropano, carbaryl
Industria manifatturiera	Solventi organici, metalli pesanti, cloruro di vinile	Etere glicole, piombo, cadmio
Lavanderie a secco	Solventi organici	Etilene, xilene, tricloroetilene
Tipografie	Solventi, inchiostri	
Farmaci, industria	Farmaci	Antineoplastici, ormoni
Sanità	Biologici	Rosolia, CMV, epatite
	Agenti fisici	Radiazioni ionizzanti
	Agenti chimici	Antineoplastici, gas anestetici
Vari	Esercizio fisico	Sforzi fisici, prolungata posizione in piedi

Principali rischi associati all'uso di pesticidi

- Anomalie degli spermatozoi
- Subfertilità (più tempo a concepire)
- Aborto spontaneo (RR <> 2.00-3.00)
- Malformazioni (in generale e Ipo-agenesie degli arti; anomalie genito-urinarie; anomalie del SNC; labio-palatoschisi; cardiopatie congenite)
- Prematurità e restrizione sviluppo fetale (RR <> 1.5)
- Natimortalità (RR <> 2.0)



Raccomandazioni per il counseling preconcezionale

Sostanza	Rischio di ...	Fonti di esposizione
Piombo	Anomalie degli spermatozoi, dismenorrea, aborti spontanei, parto prematuro, basso peso, deficit cognitivo, difetti del tubo neurale	Ceramica, scarichi industriali e automobilistici, porcellane tinture- vernici (80% delle case costruite prima del 1978 era tinteggiata con vernici al piombo), preservanti del legno, deccranti, batterie
Mercurio	Microcefalia, alterazioni neuro-motorie e cognitive	Pesce di grossa taglia, coloranti, vernici, amalgame dentarie
Disolfuro di carbonio	Ipo-fertilità, aborti Spontanei	Industria tessile
Cloruro di vinile	Ipo-fertilità, anomalie cromosomiche, aborti spontanei, nati morti e malformazioni	Industrie per la plastica
Solventi organici	Aborto spontaneo, malformazioni	Lavanderia a secco, industria farmaci, stampa, elettronica; sgrassanti e coloranti (anche per hobby)
Gas anestetici (alotano, isofluorano, protossido azoto)	Aborto spontaneo	Sale operatorie, industria chimica
Antiblastici	Aborto spontaneo, gravidanza ectopica	Ospedali (corsia – farmacia)
Monossido di carbonio	Parto prematuro, morte intrauterina, deficit neurologici, anomalie di sviluppo	Auto, fornaci, riscaldamento a cherosene, fumo di sigaretta

Riferimenti bibliografici raccomandati

- ✓ Chua-Gocheo A, Bozzo P, Einarson A. Safety of hair products during pregnancy: personal use and occupational exposure. *Can Fam Physician*. 2008 Oct;54(10):1386-8
- ✓ Sanborn M, Kerr KJ, Sanin LH, Cole DC, Bassil KL, Vakil C. Non-cancer health effects of pesticides: systematic review and implications for family doctors. *Can Fam Physician*. 2007 Oct;53(10):1712-20.
- ✓ Bassil KL, Vakil C, Sanborn M, Cole DC, Kaur JS, Kerr KJ. Cancer health effects of pesticides: systematic review. *Can Fam Physician*. 2007 Oct;53(10):1704-11.
- ✓ McDiarmid MA, Gehle K. Preconception brief: occupational/environmental exposures. *Matern Child Health J*. 2006 Sep;10(5 Suppl):S123-8.
- ✓ Logman JF, de Vries LE, Hemels ME, Khattak S, Einarson TR. Paternal organic solvent exposure and adverse pregnancy outcomes: a meta-analysis. *Am J Ind Med*. 2005 Jan;47(1):37-44.
- ✓ Dranitsaris G, Johnston M, Poirier S, Schueller T, Milliken D, Green E, Zanke B. Are health care providers who work with cancer drugs at an increased risk for toxic events? A systematic review and meta-analysis of the literature. *J Oncol Pharm Pract*. 2005 Jun;11(2):69-78.
- ✓ Hanke W, Jurewicz J. The risk of adverse reproductive and developmental disorders due to occupational pesticide exposure: an overview of current epidemiological evidence. *Int J Occup Med Environ Health*. 2004;17(2):223-43.
- ✓ Kumar S. Occupational exposure associated with reproductive dysfunction. *J Occup Health*. 2004 Jan;46(1):1-19.
- ✓ McMartin KI, Koren G. Exposure to organic solvents. Does it adversely affect pregnancy? *Can Fam Physician*. 1999; 45:1671-3.
- ✓ McMartin KI, Chu M, Kopecky E, Einarson TR, Koren G. Pregnancy outcome following maternal organic solvent exposure: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Am J Ind Med*. 1998 Sep;34(3):288-92.
- ✓ Decreto Legislativo 151/2001 <http://www.camera.it/parlam/leggi/deleghe/01151dl.htm>



Appendice

Elenco delle organizzazioni che hanno discusso e approvato la “Linea guida: raccomandazioni per il counseling preconcezionale”

ACP - Associazione Culturale Pediatri

AGEO - Associazione Ginecologi Extra Ospedalieri

FIOG - Federazione Italiana di Ostetricia e Ginecologia

AGICO - Associazione Ginecologi Consultoriali

AGUI - Associazione Ginecologi Universitari Italiani

AOGOI - Associazione Ostetrici Ginecologi Ospedalieri Italiani

APEL - Associazione Pediatri Extraospedalieri Liguri

CFC - Confederazione Italiana Consulteri Familiari di Ispirazione Cristiana

CIPe - Confederazione Italiana Pediatri

FIMMG - Federazione Italiana Medici Medicina Generale

FIMP - Federazione Italiana Medici Pediatri

FNCO - Federazione Nazionale Collegi Ostetriche

Regione Piemonte-ASL 4

SaperiDoc

SIEOG - Società Italiana Ecografia Ostetrica e Ginecologica

SIGO - Società Italiana Ginecologia Ostetrica

SIGU - Società Italiana Genetica Umana

SIMG - Società Italiana Medicina Generale

SIMGePeD - Società Italiana Malattie Genetiche Pediatriche e Disabilità Congenite

SIN - Società Italiana Neonatologia

SIP - Società Italiana di Pediatria



PENSIAMOCI
PRIMA.

CONSIGLI UTILI
PER CHI DESIDERA
AVERE UN BAMBINO.

www.pensiamociprima.net

Tutti i diritti sono riservati. E' possibile riprodurre in toto o in parte la presenti raccomandazioni purchè non a scopo di lucro, citando gli Autori e richiedendo preventivamente l'autorizzazione al proprietario dei diritti.

Pensiamoci Prima è coordinato da ICBD-Alessandra Lisi International Centre on Birth Defects and Prematurity e finanziato dal Centro Nazionale per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie del Ministero della Salute

BetMultimedia

Editing, grafica e stampa

www.betmultimedia.it - info@betmultimedia.it - Tel.: +39 06 86216255

Finito di stampare nel mese di settembre 2011