

11. LA CONSULENZA PRECONCEZIONALE E LA PROMOZIONE DELLA SALUTE FETO-INFANTILE

La consulenza preconcezionale

Che cosa è

La consulenza preconcezionale è il processo di comunicazione tra medico e donna in età fertile sulle informazioni utili per la promozione della salute feto-infantile e per la prevenzione di alcune specifiche patologie.

La consulenza non si esaurisce in una serie di consigli o raccomandazioni. Il ruolo del professionista è quello di facilitare il confronto tra le conoscenze scientifiche applicate a quel soggetto (la sua storia medica) e il pensiero della donna (e del suo sistema familiare). L'obiettivo non è rappresentato dalla adesione a raccomandazioni ma dal fatto che la scelta della donna sia consapevole ed informata; ciò significa misurarsi con i suoi valori, le sue esperienze, le ipotesi di soluzioni per lei possibili. Per raggiungere tale obiettivo è quindi fondamentale che il professionista sia in possesso di abilità alla comunicazione; egli non potrà esaurire la propria esperienza sui contenuti ma dovrà essere in grado di valutare continuamente come l'informazione viene elaborata dalla donna e dal contesto familiare cui appartiene. Il materiale informativo può essere di supporto alla comunicazione e assume un ruolo secondario rispetto alla relazione.

Nell'ambito della consulenza, o meglio del counseling, il medico dapprima valuta le abitudini e lo stile di vita della donna, le sue caratteristiche fisio-patologiche, i suoi timori o preoccupazioni, le eventuali malattie genetiche presenti nella sua famiglia e in quella del partner, quindi fornisce in modo diretto e indiretto (es.: opuscoli, materiale informativo) le informazioni e le raccomandazioni più appropriate, individuando le modalità e i tempi più idonei perché queste vengano comprese appieno. La consulenza preconcezionale dunque non è un preciso atto medico, ma un continuum di interazioni tra medico di fiducia e donna in età in età fertile, nel quale, se necessario, intervengono anche specialisti di varia tipo e natura.

A chi è rivolta

La consulenza preconcezionale è rivolta a tutte le donne in età fertile, in particolare a quelle aperte alla procreazione, e ancor più a coloro che programmano attivamente la gravidanza.

Da chi viene effettuata

Il medico di fiducia della donna, medico generalista di famiglia o ginecologo, è nella posizione migliore per effettuare la consulenza preconcezionale. Le informazio-

ni e le raccomandazioni che compongono i passi essenziali della consulenza preconcezionale vanno offerte attivamente, senza attendere la specifica richiesta della donna e ripetutamente.

Inizialmente la consulenza preconcezionale può essere iniziata da medici che svolgono educazione sanitaria nelle scuole, nei corsi di preparazione al matrimonio o altro. Si tratta di incontri "frontali" che non sostituiscono quelli interattivi con il proprio medico di fiducia.

Affermare che questi professionisti possono essere i principali attori della consulenza preconcezionale non significa che essi possano assumere automaticamente questo ruolo. Quanto detto precedentemente rispetto alle caratteristiche della consulenza fa sì che il professionista debba acquisire quelle abilità (*skills*) alla comunicazione apprendendo le tecniche di base della comunicazione (utili in generale alla sua professionalità e non esclusive della consulenza preconcezionale). Ciò significa che l'eventuale invio del caso ad altro professionista non avviene solo sulla base della complessità dei contenuti della consulenza ma anche in relazione alle abilità comunicative acquisite.

Quando

Poiché l'obiettivo della consulenza preconcezionale è promuovere la salute feto-infantile e prevenire alcune specifiche patologie che trovano una loro origine nello sviluppo embrionale, quali ad esempio le malformazioni congenite, la consulenza va offerta ovviamente prima del concepimento. Gli interventi preventivi che attendano l'inizio riconosciuto della gravidanza, e quindi mediamente la 6^a-8^a settimana di amenorrea, rischiano di essere parziali e di non agire sulle patologie più gravi che si determinano già nelle prime settimane dello sviluppo.

Tre pietre miliari

La consulenza preconcezionale è costituita da tre pietre miliari. La prima è rappresentata dalla consulenza genetica di base, ovvero da tutte le informazioni sulle malattie genetiche più comuni che aiutano la coppia a prendere decisioni responsabili sulla propria procreazione, la seconda è rappresentata dalle raccomandazioni di prevenzione primaria che devono essere attuate per prevenire alcune specifiche patologie e per promuovere più in generale il benessere feto-infantile; la terza pietra miliare è rappresentata dalla valutazione delle preoccupazioni, paure o timori della coppia.

La distinzione è utile poiché la consulenza sulle malattie genetiche:

- tende ad informare la coppia senza perseguire un obiettivo preciso sulle decisioni che verranno prese, che rimangono nella sfera delle decisioni personali legate all'etica individuale;
- non tende alla prevenzione di una specifica patologia (vedi la definizione di prevenzione e suoi obiettivi);
- va effettuata spesso con una buona dose di preparazione in genetica, se non proprio da uno specialista in genetica.

La seconda attività, fornire le raccomandazioni preventive:

- tende a promuovere in senso aspecifico la salute feto-infantile;
- tende a prevenire alcune specifiche patologie, riducendone l'incidenza nella popolazione generale;
- si preoccupa di far comprendere alla donna che l'adozione delle misure di prevenzione non annulla il rischio (rischio residuo)
- tende a far assumere comportamenti e decisioni precise alla donna in età fertile;
- va effettuata dai medici di fiducia della donna, con vari mezzi adottando strumenti comunicativi in grado di garantire una scelta consapevole da parte della donna

La terza attività, la valutazione delle preoccupazioni:

- tende a chiarire ogni possibile dubbio della coppia per fugare eventuali sensi di colpa e paure infondate
- tende ad introdurre alcune informazioni sui vantaggi e i limiti delle ecografie in gravidanza e delle varie metodiche di diagnosi prenatale.

Rimandiamo per quanto riguarda i contenuti della comunicazione ai testi di genetica le tematiche relative alla consulenza genetica, ricordiamo nella tabella 1 soltanto gli argomenti essenziali.

Tabella 1

Tematiche principali che vanno affrontate nella consulenza preconcezionale per informare la coppia sulle malattie genetiche

- Età al momento del concepimento e relativo rischio di patologia cromosomica, in particolare di trisomia 21
- Anamnesi familiare completa e precisa per individuare malattie genetiche che possono rappresentare un elevato rischio di ricorrenza (>1%) nella prole della coppia in esame, se necessario con specifici test di screening (es.: fibrosi cistica, sordità)
- Screening per l'incompatibilità nel sistema Rh e per le malattie frequenti nella popolazione di appartenenza della coppia (es: talassemia)

Nella tabella 2 vengono indicate le principali tematiche che vanno affrontate nella consulenza preconcezionale per raccomandare alla coppia misure preventive aspecifiche di promozione della salute feto-infantile e misure specifiche di prevenzione di alcune patologie feto-infantili. Rimandiamo ai testi di ostetricia e ginecologia, perinatologia e neonatologia la trattazione delle problematiche che riguardano la promozione della salute materna e feto-infantile in generale o la prevenzione di specifiche patologie in specifiche categorie di persone.

In questa sede tratteremo esclusivamente gli argomenti di prevenzione delle malformazioni congenite che interessano tutte le donne, a prescindere da loro specifiche malattie (tabella 3), e che vanno attuati nel periodo pre-concezionale.

Tabella 2

Tematiche che vanno affrontate nella consulenza preconcezionale per raccomandare alla coppia misure preventive aspecifiche di promozione della salute feto-infantile e misure specifiche di prevenzione di alcune patologie feto-infantili

Stili di vita che dovrebbero essere assunti

- Assunzione di adeguate quantità di acido folico con idonei supplementi vitaminici
- Mantenere o recuperare il proprio peso forma attraverso dieta adeguata e attività fisica regolare

Stili di vita che dovrebbero essere abbandonati

- Fumo di sigarette
- Abuso di alcol
- Abuso di caffeina
- Uso di farmaci "non giudizioso"
- Abuso di vitamina A e D
- Ipertermia fisica, da sauna e simili
- Uso di droghe

Infezioni che possono essere prevenute con la vaccinazione, trattate prima e/o durante la gravidanza, evitate in gravidanza

- Rosolia
- Varicella
- Epatite B
- HIV
- Sifilide
- Toxoplasmosi
- Citomegalovirus
- Parvovirus B19 (quinta malattia)

Malattie materne che possono essere trattate in modo più appropriato in vista del concepimento o che meritano attenzione

- Diabete mellito
- Epilessia
- Iperfenilalaninemia
- Ipertensione
- Depressione/ansietà
- Asma
- Malattie della tiroide
- Lupus Eritematoso Sistemico
- Miastenia

Agenti ambientali che dovranno essere evitati durante la gravidanza

- Esposizioni nocive lavorative
- Solventi e pesticidi
- Fumo passivo

Tabella 3

Tematiche affrontate in questo manuale, utili per tutte le coppie, per raccomandare misure specifiche di prevenzione delle malformazioni congenite nel periodo preconcezionale

Stili di vita che devono essere assunti

- Assunzione di adeguate quantità di acido folico con idonei supplementi vitaminici
- Mantenere o recuperare il proprio peso forma attraverso dieta adeguata e attività fisica regolare

Stili di vita che devono essere abbandonati

- Fumo di sigarette
- Uso eccessivo di alcol e uso di droghe
- Uso di farmaci “non giudizioso”

Infezioni che possono essere prevenute con la vaccinazione prima della gravidanza

- Rosolia
- Varicella

Stili di vita che devono essere assunti

Assunzione di adeguate quantità di acido folico con idonei supplementi vitaminici

L'intervento

Il medico di fiducia deve raccomandare a tutte le donne in età fertile, ed in particolare a coloro che sono aperte alla procreazione (non escludendola con specifiche misure di controllo delle fertilità) l'assunzione di una supplementazione di acido folico pari a 0.4-5 mg/die, nel periodo periconcezionale (da prima del concepimento a 3 mesi dopo la data dell'ultima mestruazione), oltre ad un'alimentazione ricca di folati, per ridurre il rischio di malformazioni congenite in particolare di difetti del tubo neurale: anencefalia e spina bifida (DTN).

Quali le prove di efficacia?

Le prove dell'efficacia della raccomandazione sopra indicata sono abbondanti per i difetti del tubo neurale, e suggestive per altre malformazioni, in particolare cardiopatie, labio e/o palatoschisi, difetti del tratto urinario, difetti degli arti, onfalocele e atresia anale. Tali studi sono riassunti nella tabella 4.

Dimensione efficacia in Italia

Nella tabella 5 viene fornita una stima di riduzione delle varie malformazioni se tutte le donne utilizzassero una supplementazione di acido folico nel periodo periconcezionale. Si tratta di riduzioni rilevanti sia dal punto di vista individuale che dal punto di vista di sanità pubblica.

Tabella 4

Studi principali che dimostrano l'efficacia della supplementazione con acido folico per prevenire le malformazioni congenite

Autore, anno	Intervento	Tipo di studio, nazione	Risultato
Czeizel 1994	MV + AF 0.8 mg	RCT, Ungheria	Riduzione del 49% del rischio totale di malformazioni
Botto 2004	MV con AF	Caso-controllo	Riduzione del 20% del rischio totale di malformazioni
MRC 1991	AF 4 mg	RCT, UK ed altri paesi*	Riduzione del 71% del rischio di ricorrenza di DTN
Czeizel 1991	MV con 0.8 AF	RCT, Ungheria	Riduzione del 100% (minimo 40%) del rischio di occorrenza di DTN
Berry 1999	AF 0.4 mg	Intervento su popolazioni, Cina	Riduzione di DTN del Nord del 79%; nel Sud del 41% [§]
Persad 2002	Fortificazione alimentare AF 0.15 mg per 100 g di cereali	Correlazione ecologica; Canada	Riduzione di DTN del 41% tra prima e dopo la fortificazione
Botto 2004	MV e/o AF vari dosaggi	RCT e caso-controllo	Riduzione di CHD tra 34 e 58%
Botto 2004	MV e/o AF vari dosaggi	RCT e caso-controllo	Riduzione di ipo-agenesie degli arti tra 46 e 81%
Botto 2004	MV e/o AF vari dosaggi	RCT, ricorrenza, caso-controllo	Riduzione del 30% [§] di LPS e del 30% [§] di PS
Botto 2004	Uso preconcezionale di MV con AF	Caso-controllo	Riduzione di difetti renali del 40 e 83 % in due studi

AF = acido folico; CHD = cardiopatie congenite; DTN = difetti del tubo neurale; LPS = labio-palatoschisi; MV = multivitaminici contenenti almeno 0.4 mg di acido folico; PS = palatoschisi; RCT = Trial clinico randomizzato
 * Studio effettuato su donne che avevano già avuto una gravidanza con DTN; [§] Il tasso di incidenza di base in Cina del nord era del 4.8 per mille, nel sud dell'1.0 per mille; [§] tasso mediano di 9 studi

Tabella 5

Stima della dimensione di efficacia della supplementazione di acido folico a tutte le donne nel periodo periconcezionale

Difetti	Incidenza feto-infantile per 10 000	RRR ²	Incidenza feto-infantile per 10 000 con supplementi con AF ³	Riduzione casi/anno ⁴
Totale difetti congeniti strutturali	200 ¹	15%	170	1590
Anencefalia	3.5 ¹	33%	2.4	61
Spina bifida	4.0 ¹	33%	2.7	70
Totale DTN	7.5 ¹	33%	5.0	131
Cardiopatie	60	25%	45	795
LPS	6	25%	4.5	80
PS	4	25%	3.0	53
Ipo-agenesie degli arti	6	40%	3.6	127
Difetti renali	10	40%	6	212
Totale precedenti				1398

¹ L'incidenza osservata nel periodo 1999-2001 in 4 registri Italiani che registrano anche le IVG (Nord Est, Emilia Romagna, Toscana, Campania) è stata del 2.2 per 10 000 per l'anencefalia e del 3.0 per 10 000 per la spina bifida (Eu-rocat e ICBDMs). Nella tabella è stata utilizzata una correzione per il sotto-accertamento (soprattutto IVG dopo diagnosi prenatale) e per la generalizzazione in Italia (prevalenza nelle regioni sud-insulari leggermente superiore) del 37% per l'anencefalia e del 25% per la spina bifida. I tassi delle altre malformazioni e del totale sono quelli osservati nei registri italiani, senza alcuna correzione

² RRR= Riduzione relativa del rischio. La stima di riduzione del rischio di malformazioni in generale del 20% è la più conservativa possibile, tenuto conto dei risultati degli studi disponibili (vedi tabella 1). Va ricordato che nello studio randomizzato ungherese la prevalenza tra i controlli del totale malformazioni era del 4%. La stima di riduzione del rischio del 33% per i DTN è ritenuta la più ragionevole, considerata l'incidenza relativamente più bassa di DTN nella popolazione italiana che in altre popolazioni. La stima per le altre malformazioni tiene conto dei dati della tabella 1, e si mantiene su livelli medio-bassi

³ Nell'ipotesi che tutte le donne assumano i supplementi (0,4 mg/die, minimo)

⁴ Riduzione casi per anno in Italia considerati 530 000 nati/anno.

Quanto acido folico?

La quantità di acido folico sintetico supplementare che si è dimostrata efficace per ridurre il rischio di malformazioni è variabile, tra 0.4-0.8 mg/die fino a 5 mg/die. Ciò può essere ottenuto solo attraverso l'assunzione di supplementi vitaminici. L'alimentazione infatti anche se ricca di folati consente un apporto totale che difficil-

mente supera gli 0.4 mg/die. La supplementazione va considerata sempre in aggiunta agli usuali 0.2 mg di folati alimentari. Una recente revisione sui dosaggi efficaci suggerisce un effetto dose: maggiore la quantità di acido folico assunta, più elevata la folatemia e più ampia la riduzione dei DTN (Wald 2001).

Per le donne che abbiano già avuto un feto affetto da un DTN (e probabilmente da qualsiasi malformazione) la dose consigliata è di 5 mg/die

Come?

La supplementazione vitaminica può essere effettuata con un monovitaminico a base di acido folico o con un polivitaminico che contenga altre vitamine del complesso B (B6 e B12) senza vitamina A preformata o comunque mai superiore alle 3000 UI/die.

Quando?

L'obiettivo dell'intervento sopra indicato è far arrivare all'embrione, sin dai primi giorni del concepimento e per tutto il periodo organogenetico (primo trimestre), una quantità ottimale di acido folico. Tale quantità è fornita all'embrione attraverso il plasma materno.

L'assunzione quindi deve quindi avvenire nel periodo periconcezionale.

Per ottenere adeguate concentrazioni plasmatiche di folati durante il periodo periconcezionale teoricamente è sufficiente iniziare l'assunzione di acido folico tre settimane prima del concepimento, in pratica poiché la data del concepimento non può essere stabilita il periodo periconcezionale inizia nel momento in cui la donna è aperta alla procreazione e termina alla fine del periodo organogenetico. È dunque un periodo di variabile durata per ogni donna che può durare anche anni. L'assunzione prolungata di acido folico non procura alcun effetto collaterale, anzi è probabilmente utile per una riduzione del rischio di altre patologie non connesse con la riproduzione quali: trombosi delle vene profonde, patologie cardiovascolari, tumore del colon e della cervice.

Mantenere o recuperare il proprio peso forma

Effetto teratogeno dell'eccesso di peso

L'eccesso di peso (BMI >25) aumenta il rischio di ipertensione, preeclampsia, diabete, macrosomia fetale, distress fetale, natimortalità e morte neonatale precoce, ed altri esiti negativi della gravidanza (Cedergren 2004). Un rischio più elevato (circa doppio) di alcune anomalie congenite è stato documentato più volte (vedi revisione di Watkins et al 2003) in particolare: anencefalia, spina bifida, labio-palatoschisi, difetti cardiovascolari, difetti multipli. L'aumento di rischio è circa doppio.

L'associazione è "dose-dipendente" e probabilmente legata al metabolismo glucidico e stati prediabetici.

Tabella 6*Aumento di rischio (OR) nelle donne obese. Da Watkins 2003*

Difetto	Watkins 2003 BMI >30*	Moore 2000 BMI >28**	Queisser-Luft 1998, BMI >30**	Waller 1994 >31**
DTN	2.7 (1.2-6.1)	2.2 (0.5-10.1)	SB	2.6 (1.5-4.5)
Labio-palatoschisi	0.8 (1.4-8.1)	3.0 (1.1-6.0)	2.8 (1.0-8.9)	
Cardiopatie	2.0 (1.2-3.4)		0.8 (0.3-1.9)	Grossi vasi 6.2 (1.4-27.4)
Atresia esofagea	2.3 (0.8-6.7)		4.0 (1.0-16.1)	
Onfaloccele	3.3 (1.0-10.3)	Tutti addominali 2.0 (0.6-6.7)		Tutti addominali 2.5 (1.1-6.0)
Difetti multipli	2.0 (1.0-3.8)			1.9 (1.3-2.9)

* Caso-controllo; ** Coorte Tra parentesi è indicato l'IC 95%

Intervento preconcezionale

Non è disponibile alcuno studio di efficacia sull'intervento preconcezionale su donne obese con valutazione dell'effetto sul rischio di malformazioni.

Ragionevolmente le donne obese dovrebbero seguire una dieta ben prima del concepimento e poi iniziarne una di mantenimento con 1800 calorie/die per affrontare la gravidanza.

L'attività fisica regolare e moderata ha un effetto benefico sulla salute e non influenza negativamente l'esito della gravidanza (Reilly 2000), mentre un eccesso, durante la gravidanza va evitato poiché può far salire la temperatura corporea ad oltre 38 °C, per questo motivo, comunque è sempre opportuno evitare l'esercizio fisico a temperature ambientali elevate e bere in abbondanza (ACOG 1993).

Le diete vegetariane rigorose possono determinare carenze proteiche, di oligoelementi (es.: zinco, calcio, ferro) e vitamine.

Stili di vita che devono essere abbandonati

Fumo di sigarette

Gli effetti negativi del fumo sull'esito della riproduzione umana sono molteplici e ben documentati (tabella 7). Nonostante ciò in molti paesi sviluppati la percentuale di donne che iniziano la gravidanza con l'abitudine di fumare è di circa il 20-30%. Le donne che continuano a fumare appartengono più spesso a classi sociali svantaggiate e non percepiscono appieno i rischi associati al fumo. La riduzione del

Tabella 7

Principali effetti negativi del fumo per le donne in età fertile e/o in gravidanza sull'esito della riproduzione umana

Esito	Effetto	Referenze principali
Fertilità [#]	Tempi di concepimento più lunghi. Correlato al numero di sigarette fumate	Curtis 1997
	Rischio doppio di concepire dopo 12 mesi di rapporti non protetti (Tasso di base 20%.); interazione con caffè	Olsen 1991 Phipps 1987
	Tasso di fertilizzazione più basso (41% vs 62%)	Elenbogen 1991
	Riduzione del 50% del tasso di impianto	Van Voorhis 1996
Gravidanze ectopiche	Aumento di rischio dell'80%, anche con basso numero di sigarette fumate (Tasso di base intorno a 8 per 1.000 gravidanze)	Saraiya 1998 Castles 1999
Aborto spontaneo	Aumento del rischio di circa il 25% Circa il 15% degli aborti è stato attribuito al fumo	Armstrong 1992
Distacco placentare	Aumento doppio del rischio nelle fumatrici > 10 sigarette /die da più di 6 anni	Ananth 1999
Neonato di basso peso	Aumento di tre volte del rischio di peso <2500 Riduzione di 200-250 gr del peso neonatale Effetto dose dipendente Frazione eziologica in US 1990 = 20%	Royal College of Physician 1992 CDC 1990
Natimortalità	Rischio doppio	Royal College of Physician 1990
Mortalità neonatale	Rischio aumentato di circa il 40%	Ahlsten 1993
Alterazioni placentari	Rischio aumentato per placenta previa (58%) e per abruptio placentae (64%)	Naeye 1980 Castles 1999
Prematurità	Frazione eziologica US 1990 = 8%	CDC 1990
Malformazioni congenite	Incremento per alcune malformazioni congenite: labio-palatoschisi (aumento del 30% tasso di base 1.0-1.5 per mille), Ipo-agenesie degli arti (aumento del 25% tasso di base 6 per 10.000), malformazioni renali (aumento del 20% - tasso di base 1 per 1000), craniosinostosi (aumento del 50%), cardiopatie	Little 2004 Kallen 1997 Kallen 1997 Kallen 1999 Woods 2001
SIDS	Aumento doppio del rischio nei nati da donne fumatrici in gravidanza. Il trend in diminuzione della prevalenza della posizione prona tende ad aumentare il rischio associato al fumo materno	Anderson Cook 1997

[#] Gli effetti negativi sono reversibili. Per una più ampia analisi degli effetti del fumo sulla riproduzione umana vedi il Documento della British Medical Association.

<http://www.bma.org.uk/ap.nsf/Content/SmokingReproductiveLife?OpenDocument&Highlight=2,smoking>

fumo in gravidanza è percepito come un importante intervento di sanità pubblica ma i progressi in questo campo sono lenti.

Interventi efficaci per far smettere di fumare

Alcune revisioni sistematiche di studi randomizzati forniscono una forte evidenza che i seguenti interventi aumentano il tasso di cessazione dall'uso di sigarette in donne non in gravidanza: brevi sedute di counseling con il medico, counseling telefonico, trattamenti sostitutivi (gomme e cerotti a base di nicotina), terapia di gruppo. (Silagy 2003, Stead et al 2003, Hughes et al 2003). Per le donne che iniziano la gravidanza una quota rilevante smette abbastanza facilmente e spontaneamente all'inizio della gravidanza per l'incremento della nausea causata dal fumo e per senso di responsabilità. Una quota di queste riprende a fumare dopo la fine della gravidanza. Una revisione sistematica (Lumley et al 2003) di 16 studi randomizzati indica che brevi sessioni di counseling (5-15 minuti) da parte di un professionista con buona esperienza di counseling accompagnato da materiale informativo, durante la gravidanza, aumenta del 70% la frequenza di successi dell'intervento. Un'altra revisione sistematica di interventi preventivi di vario tipo effettuati in gravidanza indica buona efficacia nella riduzione delle donne che fumano (NNT = 16) e sugli esiti più rilevanti: basso peso (NNT = 75), prematurità (NNT = 90). Purtroppo alcuni effetti del fumo all'inizio di gravidanza (es.: riduzione della fertilità; gravidanza ectopica, aborto e malformazioni) non possono essere affrontati se non attraverso la cessazione del fumo pre-concezionale. Uno studio non controllato (Czeizel 1999) ha mostrato che il counseling pre-concezionale, nell'ambito di un più ampio assistenza alla preparazione della gravidanza, diminuiva dal 18% al 10% la prevalenza di donne fumatrici tra la prima visita e l'inizio della gravidanza una quarta visita a 10-12 settimane di gestazione. Mancano studi robusti che affrontino in modo globale l'efficacia dell'intervento nel periodo pre-concezionale.

È opportuno che l'intervento di consulenza valorizzi non solo gli esiti favorevoli sul feto ma anche il potenziale guadagno in salute per la donna. I dati di letteratura evidenziano che il tasso di donne che riprende a fumare alla fine della gravidanza è assai più elevato dell'atteso (soggetti che riprendono l'abitudine dopo nove mesi di interruzione). Ciò significa che le donne vivono l'interruzione come un sacrificio piuttosto che come un cambiamento del proprio comportamento. La persistenza dell'interruzione può ridurre la patologia materna e influenzare sia il comportamento del partner nonché la salute infantile attraverso la riduzione degli effetti da fumo passivo.

Droghe e alcol

Effetto teratogeno

Le conoscenze sull'effetto teratogeno sulle droghe sono scarse a causa delle difficoltà insite negli studi su questo tipo di esposizioni: bias di accertamento dell'espo-

sizione, esposizioni a fattori di rischio multipli (es.: alcol, fumo, altre droghe). Probabilmente esiste anche un bias di pubblicazione, che favorisce l'esistenza di un effetto. La droga più spesso valutata è la cocaina. I difetti più spesso descritti in associazione con la cocaina sono difetti da ipovascolarizzazione (es.: ipo-agenesie degli arti, atresia intestinale, gastroschisi) e imputabili all'effetto vasocostrittore della cocaina. Sono stati descritti anche disturbi comportamentali nei bambini grandi.

Altra droga associata a difetti congeniti è l'inalazione di toluene (10-100 volte di quella che può avvenire con l'uso del toluene per motivi di lavoro) che determina una caratteristica fetopatia (Wilkins-Haug 1997, Jones 1998) che somiglia alla fetopatia alcolica.

Più studiato e noto l'effetto dell'alcol sullo sviluppo fetale. Gli effetti sono molto variabili e dose-dipendenti. Mentre è chiara l'associazione con l'etilismo materno cronico e la frequenza di sindrome fetto-alcolica (6%) (Day 1991), più difficile è indicare la dose minima non associata ad effetti indesiderati. Le evidenze disponibili suggeriscono un effetto sullo sviluppo fetale, sullo sviluppo cerebrale e sul comportamento del bambino anche con un solo due drink al giorno e con episodi di abuso (5 o più drink in un solo giorno) (Streissguth 1992, Gladstone 1996, Jacobson 1998, Maier 2001, Mills 1984, Sood 2001).

Tabella 8

Caratteristiche della sindrome fetto-alcolica

Facies	Ipoplasia mediofaciale, palpebre corte e strette, sella nasale ipoplasica, naso all'insù, filtro naso-labiale liscio, ipoplasico.
Deficit di accrescimento	Spesso piccoli per età gestazionale, scarso accrescimento ponderale nel primo anno, bassa statura nel periodo post-natale
Deficit mentale	Variabile, difetti di migrazione neuronale, microcefalia
Disturbi del comportamento	Iperattività, insicurezza
Malformazioni	Cardiopatia (difetti settali), palatoschisi, microftalmia, difetti renali
Altre patologie	Leucemia mielode acuta, altri tumori

Interventi per identificare le donne che abusano di alcol e per farle smettere

Le revisioni sistematiche che hanno valutato l'efficacia degli interventi medici per identificare e consigliare le persone che hanno problemi con l'alcol non sono confortanti (Kahan 1995).

Il periodo prenatale o gravidico sembra introdurre una differenza modesta. In uno studio condotto in Canada l'efficacia del counseling si è dimostrata simile a quella

di una breve nota informativa scritta (Waterson 1990). In uno studio si è dimostrato efficace un manuale prodotto da persone alcoliste (self-help) (Reynolds 1995). Nessuno studi ha valutato l'effetto di un counseling per smettere di bere sulla salute del neonato.

■ **Uso “giudizioso dei farmaci”**

I farmaci realmente teratogeni sono pochi. Pur tuttavia in un ottica preventiva ed in linea teorica qualsiasi farmaco non necessario è gravato da un bilancio rischio / beneficio sfavorevole. È quindi doveroso da parte del medico di fiducia evitare qualsiasi comportamento nei propri pazienti che diventi un uso “abitudinario” o per “emulazione” di qualsiasi farmaco.

Infezioni che possono essere prevenute con la vaccinazione prima della gravidanza

■ **Rosolia**

L'infezione prenatale da virus della rosolia durante il primo trimestre determina una sindrome (tabella 9) nel 40-85% dei casi. (Cooper 1995; Webster 1998). L'infezione più tardiva (4°-5° mese) può causare ipoacusia, deficit dello sviluppo mentale, diabete.

La prevenzione più efficace della rosolia congenita si ottiene attraverso la vaccinazione a 15 mesi di tutti i bambini (Anonimo. Control and prevention of rubella. MMWR 2001; 50:1-23). È opportuno raccomandare la valutazione dello stato immunitario alle donne in età fertile che non sono state vaccinate e non han-

Tabella 9

Caratteristiche della sindrome da rosolia congenita

Segni neonatali di infezione sistemica	Epato-splenomegalia, ittero, trombocitopenia, anemia, irregolarità ossificazione delle ossa lunghe e del cranio, polmonite, rash “blueberry muffin” cronico
Occhio	Cataratta, retinopatia pigmentata, microftalmia, glaucoma
Apparato cardiovascolare	Pervietà del dotto di Botallo, difetti settali, stenosi delle arterie polmonari, tetralogia di Fallot, stenosi valvolari
Sistema nervoso centrale	Microcefalia, ipotonia, convulsioni
Udito	Ipoacusia sensorineurale
Manifestazioni tardive	Adenopatia generalizzata, diarrea cronica, diabete mellito, alterazioni della tiroide

no avuto la rosolia durante l'età infantile (es.: donne provenienti da regioni o nazioni a basso tasso di vaccinazione infantile), se suscettibili è opportuna la vaccinazione. Un altro periodo ottimale per valutare la necessità della vaccinazione è quello post-partum.

Varicella

L'infezione da virus della varicella-zoster in gravidanza è rara. Se si verifica entro la 12^a settimana, durante la 13^a-20^a settimana di gravidanza può determinare rispettivamente nello 0.4% e 2% dei casi difetti congeniti (Enders 1994, Jones 1994, Pastuszak 1994). L'herpes zoster presenta un rischio inferiore.

È opportuno raccomandare la valutazione dello stato immunitario alle donne in età fertile che non sono state vaccinate e non hanno avuto la varicella durante l'età infantile, se suscettibili è opportuna la vaccinazione. Un altro periodo ottimale per valutare la necessità della vaccinazione è quello post-partum.

Tabella 10

Manifestazioni possibili dell'infezione da virus della varicella-zoster

Accrescimento	Deficit pre- e/o post-natale
Sistema nervoso centrale	Atrofia corticale, microcefalia, convulsioni, deficit intellettivo; paresti, ipotrofia muscolare
Occhio	Microftalmia, cataratta, corioretinite
Arti	Ipo-agenesia distale
Cute	Lesioni cicatriziali, ipoplasia cutanea, ulcere
Miscellanea	Descritte anche: polmoniti, infezioni ripetute, ipoacusia

Bibliografia

- ACOG. Nutrition during pregnancy. ACOG Technical Bulletin Number 179-April 1993. Int J Gynaecol Obstet 1993; Oct; 43 (1): 67-74.
- Ahlsten G, Cnattingius S, Lindmark G. Cessation of smoking during pregnancy improves foetal growth and reduces infant morbidity in the neonatal period. A population-based prospective study. Acta Paediatr 1993; 82: 177-81.
- Ananth CV, Berkowitz GS, Savitz DA, et al. Placental abruption and adverse perinatal outcomes. JAMA 1999; 282: 1646-51.
- Anderson HR, Cook DG. Passive smoking and sudden infant death syndrome: review of the epidemiological evidence. Thorax 1997; 52: 1003-9. Erratum in Thorax 1999, 54: 365-6.

- Armstrong BG, McDonald AD, Sloan M. Cigarette, alcohol, and coffee consumption and spontaneous abortion. *Am J Public Health* 1992; 82: 85-7.
- Berry RJ, Li Z, Erickson JD, et al. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. China-U.S. Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention. *N Engl J Med* 1999; 341: 1485-90. Erratum in *N Engl J Med* 1999; 341: 1864.
- Botto LD, Olney RS, Erickson JD. Vitamin supplements and the risk for congenital anomalies other than neural tube defects. *Am J Med Genet* 2004; 125C: 12-21.
- Castles A, Adams EK, Melvin CL, et al. Effects of smoking during pregnancy. Five meta-analyses. *Am J Prev Med* 1999; 16: 208-15.
- Cedergren MI. Maternal morbid obesity and the risk of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 219-24.
- Curtis KM, Savitz DA, Arbuckle TE. Effects of cigarette smoking, caffeine consumption, and alcohol intake on fecundability. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 32-41.
- Czeizel AE, Metneki J, Dudas I. The higher rate of multiple births after periconceptual multivitamin supplementation: an analysis of causes. *Acta Genet Med Gemellol* 1994; 43: 175-84.
- Czeizel AE, Timar L, Sarkozi A. Dose-dependent effect of folic acid on the prevention of orofacial clefts. *Pediatrics* 1999; 104: e66.
- Czeizel AE. Ten years of experience in periconceptual care. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 84: 43-9.
- Elenbogen A, Lipitz S, Mashiach S, et al. The effect of smoking on the outcome of in-vitro fertilization-embryo transfer. *Hum Reprod* 1991; 6: 242-4.
- Gladstone J, Nulman I, Koren G. Reproductive risks of binge drinking during pregnancy. *Reprod Toxicol* 1996; 10: 3-13.
- Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Tobacco Addiction Group. Cochrane Database Syst Rev* 2003.
- Jacobson JL, Jacobson SW, Sokol RJ, et al. Relation of maternal age and pattern of pregnancy drinking to functionally significant cognitive deficit in infancy. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22: 345-51.
- Jones HE, Balster RL. Inhalant abuse in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1998; 25: 153-67.
- Jones KL, Johnson KA, Chambers CD. Offspring of women infected with varicella during pregnancy: a prospective study. *Teratology* 1994; 49: 29-32.
- Kahan M, Wilson L, Becker L. Effectiveness of physician-based interventions with problem drinkers: a review. *CMAJ* 1995, 152: 851-9.
- Kallen K. Maternal smoking and congenital heart defects. *Eur J Epidemiol* 1999; 15: 731-7.
- Kallen K. Maternal smoking and urinary organ malformations. *Int J Epidemiol* 1997; 26: 571-4.
- Kallen K. Maternal smoking during pregnancy and limb reduction malformations in Sweden. *Am J Public Health* 1997; 87: 29-32.

- Li DK, Daling JR, Mueller BA et al. Periconceptional multivitamins use in relation to the risk of congenital urinary tract anomalies. *Epidemiology* 1995; 6: 212-18.
- Little J, Cardy A, Munger RG. Tobacco smoking and oral clefts: a meta-analysis. *Bull World Health Organ* 2004; 82: 213-8. Epub 2004 Apr 16.
- Lumley J, Oliver S, Waters E. Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000.
- Lumley J, Oliver S, Waters E. Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group. Cochrane Database Syst Rev* 2003.
- Maier SE, West JR. Drinking patterns and alcohol-related birth defects. *Alcohol Res Health* 2001; 25: 168-74.
- Melvin CL, Dolan-Mullen P, Windsor RA, et al. Recommended cessation counselling for pregnant women who smoke: a review of the evidence. *Tob Control* 2000; 9 80-4.
- Mills JL, Graubard BI, Harley EE, et al. Maternal alcohol consumption and birth weight. How much drinking during pregnancy is safe? *JAMA* 1984; 252: 1875-9.
- MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects. *Lancet* 1991; 338: 131-37.
- Naeye RL. Abruptio placentae and placenta previa: frequency, perinatal mortality, and cigarette smoking. *Obstet Gynecol* 1980; 55: 701-4.
- Olsen J, Overvad K, Frische G. Coffee consumption, birthweight, and reproductive failures. *Epidemiology* 1991; 2: 370-4.
- Pastuszak AL, Levy M, Schick B, et al. Outcome after maternal varicella infection in the first 20 weeks of pregnancy. *N Engl J Med* 1994; 330: 901-5.
- Persad VL, Van den Hof MC, Dube JM, et al. Incidence of open neural tube defects in Nova Scotia after folic acid fortification. *CMAJ* 2002; 167: 241-5.
- Phipps WR, Cramer DW, Schiff I, et al. The association between smoking and female infertility as influenced by cause of the infertility. *Fertil Steril* 1987; 48: 377-82.
- Puchhammer-Stockl E, Kunz C, Wagner G, et al. Detection of varicella zoster virus (VZV) DNA in fetal tissue by polymerase chain reaction. *J Perinat Med* 1994; 22: 65-9.
- Reilly K. Nutrition, exercise, work and sex in pregnancy. *Prim Care* 2000; 27: 105-15.
- Reynolds KD, Coombs DW, Lowe JB, et al. Evaluation of a self-help program to reduce alcohol consumption among pregnant women. *Int J Addict* 1995; 30: 427-43.
- Saraiya M, Berg CJ, Kendrick JS, et al. Cigarette smoking as a risk factor for ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 493-8.
- Shiffman S, Hughes JR, Di Marino ME, et al. Patterns of over-the-counter nicotine gum use: persistent use and concurrent smoking. *Addiction* 2003; 98: 1747-53.
- Silagy C, Lancaster T, Stead L, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2002.
- Silagy C, Lancaster T, Stead L, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Tobacco Addiction Group. Cochrane Database Syst Rev* 2003.
- Silagy C, Stead, LF. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Tobacco Addiction Group. Cochrane Database Syst Rev* 2003.

- Sood B, Delaney-Black V, Covington C, et al. Prenatal alcohol exposure and childhood behavior at age 6 to 7 years: I.dose-response effect. *Pediatrics* 2001; 108: E34.
- Stead LF, Lancaster T, Perera R. Telephone counselling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2003.
- Stead LF, Lancaster T, Perera R. Telephone counselling for smoking cessation. *Cochrane Tobacco Addiction Group. Cochrane Database Syst Rev* 2003.
- Stead LF, Lancaster T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. *Cochrane Tobacco Addiction Group. Cochrane Database Syst Rev* 2003.
- Streissguth AP. Fetal alcohol syndrome: early and long-term consequences. *NIDA Res Monogr* 1992; 119: 126-30.
- Van Voorhis BJ, Dawson JD, Stovall DW, et al. The effects of smoking on ovarian function and fertility during assisted reproduction cycles. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 785-91.
- Wald NJ, Law MR, Morris JK, et al. Quantifying the effect of folic acid. *Lancet* 2001; 358: 2069-73.
- Waterson EJ, Murray-Lyon IM. Preventing alcohol related birth damage: a review. *Soc Sci Med* 1990, 30: 349-64.
- Watkins ML, Rasmussen SA, Honein MA, et al. Maternal obesity and risk for birth defects. *Pediatrics* 2003; 111: 1152-8.
- Wilkins-Haug L. Teratogen update: toluene. *Teratology* 1997; 55: 145-51.

