



## Esposizione materna ad antagonisti dell'acido folico e gravidanze con esiti negativi

**Data** 14 ottobre 2009  
**Categoria** ostetricia

L'esposizione materna ad antagonisti dell'acido folico in gravidanza sembra aumentare il rischio di outcome avversi dipendenti dalla placenta.

Gli antagonisti dell'acido folico comprendono un ampio spettro di farmaci utilizzati per varie indicazioni cliniche, inclusi epilessia, disturbi dell'umore e infezioni del tratto urinario. Secondo la FDA, molti degli antagonisti dell'acido folico rientrano nella categoria C dei farmaci in gravidanza (farmaci che dovrebbe essere somministrati solo se i potenziali benefici superano i potenziali rischi per il feto), nella categoria D (farmaci per i quali esistono prove dei rischi in gravidanza) o nella categoria X (farmaci per i quali vi sono rischi accertati in gravidanza).

In studi precedenti, l'esposizione materna ad antagonisti dell'acido folico è stata associata ad un aumentato rischio di difetti a carico del tubo neurale, cardiovascolari, schisi orali e difetti del tratto urinario.

L'obiettivo del presente studio è stato quello di valutare i possibili effetti connessi all'utilizzo degli antagonisti dell'acido folico nelle gravidanze con esiti negativi dipendenti dalla placenta.

È stato condotto uno studio retrospettivo di coorte, utilizzando i dati del database materno-infantile della provincia canadese del Saskatchewan. Sono state identificate tutte le donne in stato di gravidanza con una singola nascita (sia i nati vivi che morti) dal 1 gennaio 1980 al 31 dicembre 2000. Le informazioni sui farmaci non erano disponibili per il periodo 1 luglio 1987-31 dicembre 1988. Sono state, pertanto, escluse le nascite che si sono verificate durante questo periodo o nell'anno successivo (fino al 31 dicembre 1989). Inoltre, sono stati esclusi i neonati nati da madri indiane, per le quali non erano disponibili informazioni sui farmaci.

Il gruppo "esposti" consisteva nelle madri che avevano ricevuto prescrizioni di antagonisti dell'acido folico 1 anno prima del parto. L'uso di antagonisti dell'acido folico è stato ricavato dai database delle prescrizioni degli ambulatori provinciali, in combinazione con l'età gestazionale, la data del parto e la data di dispensazione del farmaco. Sono stati presi in considerazione solo gli antagonisti dell'acido folico dispensati 1 anno prima del parto. Per ogni donna sono state selezionate 4 donne non esposte a questi farmaci, raggruppate secondo l'anno di nascita del bambino (entro 2 anni), tipo di istituto al momento della nascita (provinciale, regionale o comunità) e le prime 3 cifre del codice postale della madre.

Sono stati esaminati i seguenti outcome negativi della gravidanza: preeclampsia, grave preeclampsia, distacco placentare, crescita limitata del feto e morte fetale.

Sono stati definiti 2 livelli di crescita limitata fetale: peso alla nascita inferiore al 3° e al 10° percentile, il che ha permesso di verificare l'ipotesi che l'esposizione materna potesse avere un forte effetto negativo sulla crescita del feto.

Sono state esaminate un totale di 14982 donne esposte ad antagonisti dell'acido folico e 59825 donne non esposte. L'inibitore della diidrotololo riduttasi più frequentemente prescritto è stato il trimetoprim-sulfametossazolo (per un totale di 12546 esposizioni durante il periodo di concepimento e durante tutti i 3 trimestri), mentre il fenobarbital è stato il più prescritto tra gli altri antagonisti dell'acido folico (per un totale di 1565 esposizioni).

I rischi di preeclampsia (OR aggiustato 1,52; 95% CI 1,39-1,66), grave preeclampsia (OR 1,77; 1,38-2,28), distacco della placenta (OR 1,32; 1,12-1,57), crescita limitata del feto definita come <10° percentile (OR 1,07; 1,01-1,13), crescita limitata del feto definita come <3° percentile (OR 1,22; 1,11-1,34) e di morte fetale (OR 1,35; 1,07-1,70) sono risultati maggiori tra le madri esposte ad antagonisti dell'acido folico.

Lo studio ha dimostrato che le esposte ad antagonisti dell'acido folico rispetto alle non esposte presentavano un rischio maggiore di preeclampsia, distacco della placenta, crescita limitata del feto e morte fetale. Il rischio sembrava essere maggiore per le forme gravi di preeclampsia e di riduzione della crescita fetale e dose-dipendente per tutti gli esiti avversi. Questi dati, inoltre, rilevano un ampio uso degli antagonisti dell'acido folico nella pratica clinica di routine, costituendo un utile feedback per i medici.

L'esposizione materna ad antagonisti dell'acido folico in gravidanza sembra aumentare il rischio di outcome avversi dipendenti dalla placenta.

Questi risultati, combinati con precedenti studi, suggeriscono la necessità di una riclassificazione di alcuni antagonisti dell'acido folico dalla categoria C alla D della classificazione della FDA sul rischio teratogeno dei farmaci assunti in gravidanza.

**Dott.ssa Laria Campesi**



### Riferimentobibliografico

Wu Wen S et al. Maternal exposure to folic acid antagonists and placenta-mediated adverse pregnancy outcomes. CMAJ 2008, 179: 1263-68.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [\[url\]http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php\[/url\]](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php)