



UNIVERSITÀ DI PISA

DIPARTIMENTO DI FARMACIA

Corso di Laurea Magistrale in  
FARMACIA

TESI DI LAUREA

“TERATOGENESI E FARMACI: MECCANISMI DI  
TOSSICITÀ E VALUTAZIONE DEL RISCHIO”

Relatore:

**Prof.ssa Maria Cristina Breschi**

Candidata:

**Linda Giannini**

ANNO ACCADEMICO 2014/2015

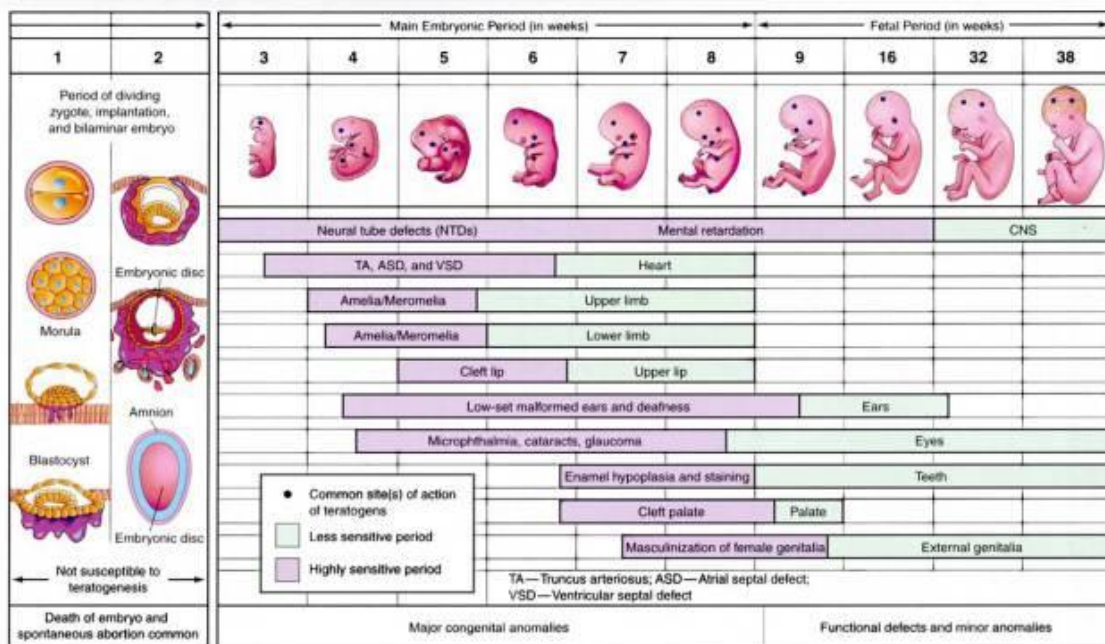
## **1. TERAPIA FARMACOLOGICA IN GRAVIDANZA: TERATOGENESI**

L'uso dei farmaci durante la gravidanza è frequente: circa i due-terzi delle donne gravide prendono almeno un medicamento, e la maggioranza più di uno. Alcuni farmaci sono usati per trattare le condizioni correlate alla gravidanza, come nausea, costipazione e pre-eclampsia, mentre altri sono usati per trattare disordini cronici come ipertensione, diabete ed epilessia. La terapia farmacologica in gravidanza deve essere attentamente controllata, in quanto i benefici del trattamento devono controbilanciare i rischi. Nonostante la sfida imponente di valutare i rischi e i benefici, la terapia durante la gravidanza non può e non deve essere evitata soprattutto per le patologie croniche, poiché la salute del feto dipende dalla salute della madre, e di conseguenza le condizioni che minacciano la salute della madre devono essere affrontate per evitare ripercussioni nel feto. I farmaci presi in gravidanza possono però influenzare negativamente sia la madre che il feto e l'effetto maggiormente preoccupante è la teratogenesi (produzione di malformazioni congenite). La teratogenesi è un processo che porta alla formazione di grosse malformazioni congenite strutturali e funzionali nel feto che si possono dividere in maggiori e minori. Per *malformazione maggiore* si intende una qualsiasi anomalia, strutturale e/o anatomica che condiziona lo stato psicofisico del paziente e che richiede trattamento medico e/o chirurgico e/o particolare attenzione psicosociale (Heinonen et al., 1977). Per *malformazione minore* si intende invece un'alterazione strutturale e/o anatomica che non condiziona lo stato di salute del paziente e rappresenta soltanto peculiarità estetica di scarsa rilevanza psicosociale (Smith and Jones., 1982). Gli effetti che un agente teratogeno, sostanza esogena capace di causare malformazioni congenite o difetti durante lo sviluppo embrionale o fetale (Shepard, 1992), può provocare sul prodotto del concepimento, senza arrecare danni alla madre, sono principalmente due:

- *effetti embrionali*: sono conseguenze che prevedono l'aborto spontaneo, il riassorbimento della cellula uovo o la nascita di feti morti.
- *effetti embriotossici*: sono conseguenze che permettono lo sviluppo del feto, però con malformazioni strutturali e/o funzionali.

## Teratogenesi e stadio di sviluppo

I fattori che influenzano l'insorgenza di malformazioni comprendono la dose del teratogeno, la suscettibilità dell'organismo in via di sviluppo e il momento dell'esposizione, in quanto la sensibilità fetale ai teratogeni varia durante lo sviluppo. Di conseguenza, l'effetto di un teratogeno dipende altamente da quando il farmaco viene somministrato. Come mostrato in **figura 1**, lo sviluppo avviene in tre fasi principali: blastogenesi o stadio di annidamento, embriogenesi o stadio embrionale, fetogenesi o stadio fetale.



**Figura 1:** Effetti dei teratogeni nelle varie fasi di sviluppo del feto (da Moore KL: The developing human: Clinically oriented embryology, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1993)

## ***Blastogenesi***

Durante la prima settimana dopo il concepimento si forma la blastocisti, il primo embrione formato da un agglomerato di cellule. Una parte di cellule darà origine alla placenta e l'altra parte darà origine all'embrione. La blastocisti si anniderà nell'utero al termine della prima settimana e al termine della seconda settimana avrà inizio la gravidanza. Durante questo stadio di solito non si osservano malformazioni congenite causate dall'esposizione a tossine (Moore, 1988). Possono essere arrecati danni all'organismo in sviluppo se le tossine raggiungono concentrazioni sufficienti nel sito di annidamento nell'utero. E' molto probabile che tale danno provochi la morte dell'organismo, seguito da un aborto precoce, che non può essere avvertito dalla donna. Se l'organismo sopravvive, è molto probabile che si sviluppi diventando un embrione e un feto sano grazie alla totipotenza ancora esistente delle sue cellule. Per questo motivo questo periodo è stato chiamato periodo "tutto o nulla".

## ***Embriogenesi***

Il periodo embrionale si estende fino a tutta l'8<sup>a</sup> settimana dopo il concepimento, o fino a tutta la 10<sup>a</sup> settimana di gestazione ed è caratterizzata dal rapido sviluppo di quasi tutti gli organi principali: Sistema Nervoso Centrale (SNC), cuore, sistema digerente, abbozzi di braccia e gambe, occhi. In questo periodo di rapido sviluppo l'embrione è più suscettibile all'induzione di malformazioni ad opera di teratogeni (Kline et al., 1989). Purtroppo in questo stadio iniziale della gravidanza la donna è spesso inconsapevole della propria gravidanza e perciò, può usare inconsapevolmente xenobiotici che sono potenzialmente pericolosi per l'embrione.

## *Fetogenesi*

Il periodo fetale comincia al termine dell'8<sup>a</sup> settimana dopo il concepimento, quando rimane da completare un modesto ulteriore differenziamento degli organi. Questo periodo è caratterizzato da rapido accrescimento e differenziamento dei sistemi degli apparati. Gli eventi importanti durante il periodo fetale iniziale comprendono la chiusura completa del palato, la riduzione dell'ernia ombelicale, il differenziamento dei genitali esterni e l'istogenesi del sistema nervoso centrale (Tuchmann-Duplessis, 1987). Quest'ultimo processo dura l'intero periodo fetale ed è completato parecchi mesi dopo la nascita. Ciò spiega la vulnerabilità dell'encefalo da parte di agenti fetotossici durante l'intera gravidanza. L'interferenza con lo sviluppo del sistema nervoso centrale può causare vari tipi di compromissione dello sviluppo mentale, quali un quoziente intellettivo ridotto, difficoltà specifiche di apprendimento o alterazioni del comportamento nella vita postnatale (Chitayat et al., 1994). Le malformazioni maggiori sono prodotte dall'esposizione a teratogeni durante il *periodo embrionale* (il primo trimestre circa). Questo è il periodo durante il quale si stabilisce la forma basilare degli organi interni e delle altre strutture, quindi, non è sorprendente che interferenze in questa fase determinino cospicue distorsioni anatomiche. Poiché il feto è particolarmente vulnerabile durante il periodo embrionale, le madri in attesa devono avere una cura particolare per evitare l'esposizione a teratogeni in questo periodo. L'esposizione a teratogeni durante il *periodo fetale* (secondo e terzo trimestre) di solito altera la funzione piuttosto che la struttura degli organi formati. Il processo più importante che avviene in questo periodo è la crescita e lo sviluppo del cervello, quindi alterazioni a questo livello possono determinare deficienze di apprendimento ed anomalie comportamentali (Moore, 1993).

## 2. PRINCIPI FONDAMENTALI DI TERATOGENICITÀ

Nessuno dei teratogeni noti attualmente causa malformazioni in tutte le esposizioni. Fin dal 1959 (prima della tragedia del talidomide) sono stati stabiliti cinque principi dello sviluppo anormale, che, con modificazioni di secondaria importanza, sono validi ancora oggi (**tabella 1**) (Wilson, 1959).

**Tabella 1.** *Principi fondamentali dello sviluppo anormale*

La suscettibilità allo sviluppo anormale dipende dal genotipo del prodotto del concepimento e dal modo in cui la composizione genetica interagisce con l'ambiente.
Gli agenti che causano sviluppo anormale variano con lo stadio di sviluppo al momento dell'esposizione.
Gli agenti teratogeni agiscono in modi (meccanismi) specifici sulle cellule e sui tessuti in sviluppo per iniziare embriogenesi anormale (patogenesi).
Le manifestazioni finali dello sviluppo anormale sono morte, malformazione, ritardo dell'accrescimento e disordini funzionali.
Le manifestazioni dello sviluppo anormale aumentano in entità all'aumentare della dose, andando dall'assenza dell'effetto all'effetto totalmente letale.

### **Tempo di esposizione alle tossine o “finestra di opportunità”**

Alcuni teratogeni (ad esempio la talidomide) causano malformazioni soltanto durante uno specifico periodo di sviluppo. La “finestra di opportunità” per la talidomide è compresa tra il 22° e il 36° giorno dopo il concepimento (Brent and Holmes, 1988). La conoscenza di questo periodo può permettere di usare i farmaci teratogeni all'esterno di questi periodi nei casi in cui la terapia sia essenziale. Per esempio è noto che gli anticoagulanti cumarinici inducono specifiche malformazioni dalla 6<sup>a</sup> alla 9<sup>a</sup> settimana di gravidanza. Nessuno dei

19 feti esposti al trattamento della madre con Warfarin dopo la 12<sup>a</sup> settimana di gestazione ha presentato segni di malformazioni associate agli anticoagulanti orali (Hall et al., 1980). Tuttavia si deve sempre tenere presente che c'è un piccolo rischio di patologia cerebrale e di sanguinamento se i cumarinici vengono somministrati durante il periodo fetale. Il danno causato da una singola esposizione a un'embriotossina dipende altamente dal momento esatto dell'esposizione, ed è per questo motivo che la conoscenza dello sviluppo fetale ha importanza clinica. Per esempio, la carbamazepina causerà difetti del tubo neurale aperto soltanto durante le prime settimane dopo il concepimento. L'esposizione a xenobiotici fetotossici dopo la 10<sup>a</sup> settimana dal concepimento non causa malformazioni maggiori, tranne quelle associate allo sviluppo dell'encefalo. L'esposizione a xenobiotici durante lo stadio fetale può causare arresto dell'accrescimento, deplezione cellulare, o anomalie funzionali che spesso sono difficili da identificare alla nascita. Durante il periodo fetale i meccanismi funzionali della tossicità fetale diventano più evidenti. Per esempio, gli inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE-inibitori) possono interferire con la funzione cardiovascolare e renale del feto e causare oligoidramnios e ipotensione fetale (Briggs et al., 1994).

### **3. STORIA**

Dopo l'evento tragico di talidomide (MCBride, 1961; Lenz, 1988) negli anni sessanta, l'FDA ha pianificato protocolli sperimentali per lo studio della tossicità sulla riproduzione e dello sviluppo sia dei farmaci che delle sostanze chimiche ambientali, quali pesticidi, additivi alimentari e agenti chimici di uso industriale. Il talidomide è un farmaco che fu venduto negli anni cinquanta e sessanta del XX° secolo, come sedativo, anti nausea e ipnotico, rivolto in particolar modo alle donne in gravidanza, prodotto e commercializzato nel 1957 dall'azienda farmaceutica tedesca Chemie Grünenthal dopo 3 anni di test

sugli animali. Venne ritirato dal commercio alla fine del 1961, dopo essere stato diffuso in 50 paesi sotto quaranta nomi commerciali diversi, fra cui "Contergan". A tragedia esplosa, le donne trattate con talidomide davano alla luce neonati con gravi alterazioni congenite dello sviluppo degli arti, ovvero amelia (assenza degli arti) o vari gradi di focomelia (riduzione delle ossa lunghe degli arti), generalmente più a carico degli arti superiori che quelli inferiori, e quasi sempre bilateralmente, pur con gradi differenti. Nel 1961, prima del ritiro del talidomide dal mercato, si cercò di riprodurre gli effetti teratogeni che il farmaco produce sulla prole di animali gravidi ma con risultati negativi, infatti nei suoi esperimenti su cavie gravide di topo e di porcellini d'india, il Dr. MCBride non ottenne nessun riscontro (Stuart Mitchel, 1981; Ingalls and Klingberg, 1965). Solo nel 1962, dopo che il talidomide venne ritirato dal mercato, il Dr Somers riuscì a produrre effetti teratogeni, simili a quelli umani, in cavie gravide di coniglio bianco neozelandese, ma somministrando dosi dalle 25 alle 300 volte quelle tollerate dall'organismo umano (Somers, 1962). Nelle donne, durante il primo trimestre di gravidanza è sufficiente l'esposizione ad una singola dose di 0,5-1 mg/kg per provocare gravi malformazioni al feto (tra il 20% ed il 90% delle donne in gravidanza esposte anche ad una singola dose del farmaco, 1 mg/kg, dà alla luce un neonato con gravi malformazioni) (Schardein, 1976; Klingberg, 1983; Podolski, 1999), mentre nei test sugli animali (ratti e topi) gli effetti focomelici del farmaco sulla prole vennero ricreati in particolari condizioni sperimentali, tipo induzione di carenze alimentari, somministrazione giornaliera del farmaco per tutto l'arco della gravidanza e nel periodo pre-concepimento, somministrazione endovenosa, ecc., considerando inoltre che alle cavie animali vennero somministrati dosaggi molto superiori e certamente non comparabili a quello clinico umano. (Larsen, 1963; Kleine Obbink, 1963; Parkhie and Webb, 1983; Meganathan et al., 2012; Fratta et al., 1965). Successivi esperimenti su cavie gravide di altre specie registrarono la teratogenicità del farmaco come riscontrata negli esseri umani



ma, come riportò il Dr. James L. Shardein, gli effetti simili al tipo di deformità focomelica degli arti osservata nell'uomo sono stati prodotti solo in poche razze di conigli e in sette razze di primati, quindi i dati sugli animali sono limitati (Schardein, 1976). Dopo il ritiro di talidomide dal mercato, si contarono in tutto il mondo oltre 10 mila bambini nati focomelici causati dagli effetti devastanti del farmaco. Paradossalmente, proprio un episodio tanto drammatico che doveva provare definitivamente l'infondatezza e la pericolosità della "sperimentazione animale" per la salute della specie umana, segnò l'inizio dell'obbligo di sperimentazione su almeno due specie differenti di animali di ogni nuovo prodotto farmaceutico, per studiarne l'efficacia o la pericolosità, ad iniziare da probabili effetti teratogeni, nonostante in studi e pubblicazioni scientifiche venga ribadito e comprovato che il modello animale non può essere un riferimento attendibile, predittivo e sicuro per l'uomo. Poco dopo questo evento molti farmaci e molte altre sostanze chimiche e fattori ambientali sono stati accusati di essere teratogeni per l'uomo, benchè soltanto un limitatissimo gruppo di farmaci e altre sostanze chimiche si siano dimostrati teratogeni e molti altri siano oggi considerati "sicuri", cioè non associati ad un aumento degli esiti avversi della gravidanza. La paura irrazionale da parte delle pazienti e dei medici di famiglia, aumentata dalle informazioni sbagliate diffuse dai mezzi di comunicazione di massa, causa eventi sfortunati e tragici. I programmi diretti a informare, consigliare e sottoporre a follow-up le donne esposte a farmaci, altre sostanze chimiche o radiazioni durante la gravidanza sono utili fonti di dati sulle preoccupazioni materne riguardo all'esposizione. L'esperienza fatta con le donne nel consultorio di Motherisk Clinic di Toronto indica che le donne gravide tendono ad assegnare valori irrealisticamente alti ai rischi associati alla loro assunzione di medicinali (Koren et al.,1994). Questa valutazione erronea dei rischi può condurre all'interruzione ingiustificata di gravidanze altrimenti desiderate (Koren et al.,1994).

## 4. METODI DI IDENTIFICAZIONE DEI TERATOGENI

I meccanismi alla base del danno teratogeno non sono a tutt'oggi perfettamente conosciuti, i dati finora disponibili sono ottenuti da:

- sperimentazione animale
- casistiche cliniche (retrospettive)

### *Sperimentazione animale*

Dopo l'evento tragico di talidomide negli anni sessanta, l'FDA ha pianificato dei protocolli sperimentali per lo studio della tossicità sulla riproduzione e dello sviluppo sia dei farmaci che delle sostanze chimiche ambientali, quali pesticidi, additivi alimentari, agenti chimici d'uso industriale. Il limite maggiore della sperimentazione animale è la difficile estrapolazione all'uomo dei risultati ottenuti. La suscettibilità agli effetti teratogeni di un farmaco può variare in maniera sensibile nelle diverse specie e ciò è dovuto sia a fattori di tipo farmacocinetico (la farmacocinetica è la scienza che studia il percorso del farmaco nell'organismo e che prevede quattro fasi: assorbimento, distribuzione, metabolismo, escrezione) che di organogenesi (fase dello sviluppo embrionale durante la quale si formano i tessuti e gli organi definitivi e si determina l'accrescimento del corpo dell'embrione). Inoltre, le dosi utilizzate sono frequentemente di gran lunga superiori a quelle usate nell'uomo e vengono spesso somministrate per vie che non corrispondono a quelle utilizzate nell'uomo. Dosaggi troppo elevati potrebbero essere responsabili dell'eccessivo numero di farmaci che dimostra effetti teratogeni negli studi di screening, possono infatti indurre tossicità embrionale o anche materna o possono provocare importanti variazioni farmacocinetiche. Nonostante le numerose limitazioni, le conoscenze attuali hanno permesso di fornire elementi utili all'identificazione di sostanze pericolose in gravidanza.

### ***Metodi epidemiologici***

L'epidemiologia riproduttiva è lo studio di possibili associazioni statistiche tra l'esposizione di una donna gravida ad un agente potenzialmente teratogeno e lo sviluppo di effetti embriofetali o neonatali avversi (Olsen, 2005). I risultati vengono di solito ottenuti da studi osservazionali retrospettivi di coorte e di caso-controllo. Lo studio osservazionale viene così definito perchè si basa sull'osservazione di ciò che avviene nella realtà e generalmente è di tipo retrospettivo, in quanto valuta i risultati dal periodo a cui risalgono i dati al presente. Lo *studio di coorte* segue nel tempo l'evoluzione di un gruppo di persone identificate chiaramente in base a determinate caratteristiche (coorte). Vengono confrontati gli esiti delle persone all'interno della coorte, che vengono poi messi in relazione alla loro esposizione a interventi o a fattori specifici; lo *studio caso-controllo* identifica persone che presentano una malattia o nel nostro caso donne gravide esposte ad un determinato farmaco e le paragona ad un gruppo di controllo (donne gravide non esposte al farmaco) per studiare la relazione causa-effetto. Questi studi retrospettivi hanno la limitazione che basandosi su eventi già avvenuti in passato possono determinare false associazioni, per esempio il rischio teratogeno da benzodiazepine: una paziente con gravidanza ad esito sfavorevole è più incline a ricordare farmaci o eventi che possono aver influenzato negativamente il corso della gravidanza, rispetto ad una donna con gravidanza ad esito favorevole. Quando un farmaco è stato assunto da un piccolo gruppo di soggetti o ha provocato malformazioni rare, è difficile stabilire un'associazione diretta, se invece un farmaco viene assunto da molte donne gravide allora un esiguo numero di effetti tossici può riflettere semplicemente l'andamento delle malformazioni (1-5%). La *meta-analisi* è una metodologia statistica-clinica che permette di analizzare i dati di più studi analoghi, fornendo un unico dato conclusivo. Esempi di valutazione epidemiologica di questo tipo riguardano alcuni farmaci come i contraccettivi orali (Bracken, 1990; Raman-Wilms et al.,

1995), la nitrofurantoina (Ben-David et al., 1995), il metronidazolo (Czeizel and Rocken-bauer, 1998; Burtin et al, 1995), i FANS (Koren et al., 2006) e le benzodiazepine (Dolovich et al., 1998). Il disegno epidemiologico ideale è quello in cui tra i vari gruppi i fattori sono costanti, come ad esempio nelle sperimentazioni controllate randomizzate (studi in cui i partecipanti sono assegnati in modo casuale e quindi randomizzato a ricevere il trattamento sperimentale o il trattamento di controllo) in cui è stato valutato ad esempio se il supplemento di acido folico durante il periodo preconcezionale potesse prevenire i difetti del tubo neurale (MRC, 1991). Poiché uno studio sperimentale è raramente praticabile e soprattutto non etico, la quasi totalità degli studi epidemiologici in questo campo riguarda studi osservazionali, spesso non randomizzati. Si deve tenere conto non solo della patologia stessa, inclusa la gravità e le sue complicanze, per avere campioni omogenei, ma anche dello stile di vita, del livello socio-economico, dell'età e della storia familiare. La scelta dello studio più appropriato può essere fatta in base al tipo di indagine: ad esempio, per valutare l'incidenza di una anomalia congenita rara si può scegliere uno studio caso-controllo, mentre per valutare l'incidenza di una esposizione rara si può invece scegliere lo studio di coorte. E' in ogni caso essenziale non fermarsi solo sull'esito della gravidanza, ma proseguire la valutazione a lungo termine per evidenziare eventuali effetti sullo sviluppo neuro-comportamentale del bambino (Adams et al., 1990; Adams, 1993). La pubblicazione dei dati ottenuti da studi epidemiologici permette un continuo aggiornamento delle liste dei farmaci teratogeni per l'uomo (AIFA, Farmaci e Gravidanza,2005).

## **Farmacovigilanza in gravidanza**

La scarsa conoscenza del reale rischio teratogeno da farmaci e la necessità di avere informazioni il più possibile corrette su di un argomento così delicato, ha fatto sì che in diversi paesi siano stati organizzati servizi di consulenza specifici per la teratologia (TIS – Teratology Information Services) in cui operano équipes multidisciplinari che possono valutare le singole situazioni poiché in grado di accedere alle banche dati più aggiornate (Addis et al., 2001). In Europa è stata creata una rete di interazione di tali servizi l'ENTIS cioè European Network on Teratology Information Services, del tutto analoga alla OTIS (Organization on Teratology Information Services) Americana. Per iniziativa dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri nel 1992 è nato in Italia il Gruppo di Collaborazione sull'uso di Farmaci in Gravidanza (CGDUP), con l'obiettivo primario di pianificare una collaborazione internazionale per studiare l'uso dei farmaci in gravidanza mediante una metodologia standardizzata uguale per i vari paesi, stabilendo così un'ampia rete di ricerca omogenea sull'uso dei farmaci in gravidanza. Gruppi analoghi erano già operativi negli Stati Uniti (Simpson et al., 1989; Rubin et al., 1993) e in altri paesi europei come l'Ungheria (Czeizel and Racz, 1990). Gli studi dei vari gruppi hanno permesso la creazione di vari Registri delle Malformazioni Congenite: **EUROCAT** o European Registration of Congenital Anomalies and Twins, che è un network di registri europei che fa capo alla Comunità Europea; **ICBDMS** o International Clearing house for Birth Defect Monitoring Systems, che è un network di registri mondiali che fa capo all'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e che attualmente comprende 28 Registri di 35 nazioni appartenenti a tutti i continenti. In Italia esistono registri regionali: Indagine Malformazioni Emilia Romagna, Registro Nord-Est Italia, Registro Toscano, Indagine Umbra Malformazioni Congenite, Registro Campano Malformazioni Congenite, Indagine Siciliana Malformazioni Congenite, che fanno capo all'Indagine Policentrica Malformazioni Congenite coordinato dall'Istituto

Superiore di Sanità. Anche le industrie farmaceutiche tengono registri analoghi sia per quanto riguarda i nuovi farmaci commercializzati che tutti gli altri. Merck ad esempio ha istituito il proprio Pregnancy Registry Program, mentre Glaxo Wellcome Medicines ha istituito l'International Process for Monitoring Prenatal Exposure to all. Il reale valore di questi sistemi di analisi-sorveglianza è stato criticato da numerosi autori, in quanto risulta abbastanza marginale, principalmente a causa della loro scarsa specificità (Mastroiacovo et al., 1994), poiché registrano eventi relativamente rari (la prevalenza delle malformazioni è stimata attorno al 3-4%) dovuti ad esposizioni ancor più rare. Esempio molto calzante a tale proposito è quello dell'acido valproico. Il farmaco è assunto da circa il 20% delle donne affette da epilessia e rappresentano circa 3% della popolazione delle donne in gravidanza, cioè si può stimare che il farmaco sia assunto da circa 6 donne ogni 10.000 gravide. L'acido valproico ha un rischio relativo di provocare spina bifida stimabile nell'ordine del 20%, il che significa che le donne che lo assumono presentano un rischio dell'1% di partorire un figlio affetto da spina bifida rispetto allo 0.5% calcolato per la popolazione ostetrica generale. Importante inoltre è la durata del follow-up visto che farmaci come il dietilstilbestrolo hanno causato displasia e carcinoma della cervice e della vagina con un aumento del rischio di 2-4 volte (Robboy et al., 1984; Vandrie et al., 1983) con massima incidenza attorno al 19° anno di età (Robboy et al., 1984; Hatch et al., 1998; Herbst, 2000).

## **5. IDENTIFICAZIONE DI FARMACI O DI ALTRE SOSTANZE CHIMICHE COME TERATOGENI**

L'identificazione di un farmaco, di un'altra sostanza chimica o di un fattore ambientale come un teratogeno è ostacolata da vari fattori. Nessun teratogeno noto causa malformazioni congenite in tutti i prodotti del concepimento esposti. Persino sostanze con un potenziale teratogeno estremamente alto come la talidomide o i retinoidi, causano malformazioni in soltanto il 20% e il 38% delle esposizioni prenatali, rispettivamente (Koren and Nulman, 1994). Altre sostanze con potenziale teratogeno più basso come l'acido valproico e la carbamazepina, causano malformazioni maggiori in soltanto circa l'1-2% di tutte le esposizioni prenatali (Koren and Nulman, 1994). Quindi si deve registrare un alto numero di incidenze prima che si possa dimostrare un'associazione statisticamente valida. Purtroppo i modelli animali hanno soltanto un'utilità limitata. Benchè tutti i farmaci di cui è nota fino ad oggi la teratogenicità (**Tabella 2**) l'abbiano espressa in almeno una specie animale, spesso non hanno avuto questo effetto in altre specie. Inoltre i farmaci considerati sicuri durante la gravidanza umana hanno presentato effetti teratogeni in alcune specie animali. Per motivi etici è impossibile sperimentare la maggior parte dei farmaci nuovi in donne gravide. E' quindi inevitabile un ritardo nell'identificazione della teratogenicità umana, benchè si debba tentare di abbreviare il più possibile questo ritardo istituendo sistemi funzionali di osservazione e raccolta dei dati relativi all'esposizione e all'esito delle gravidanze.

**Tabella 2. Farmaci ed altre sostanze chimiche che si sono dimostrati teratogeni nell'uomo (Koren and Nulman, 1994)**

<i>Farmaco/sostanza chimica</i>	<i>Effetti avversi fetali</i>	<i>Rischio relativo di teratogenicità</i>
<b>Alcol etilico</b>	<i>Sindrome alcolica fetale</i> : ritardo mentale, microcefalia, scarsa coordinazione, ipotonia, microftalmia, ritardo dell'accrescimento prenatale/postnatale, patologie saltuarie di occhi, bocca, cuore, reni, gonadi, cute, muscoli, scheletro	Nelle donne alcoliste che consumano oltre 2 g/kg al dì di etanolo durante il primo trimestre
<b>Alchilanti</b> (busulfano, clorambucile, ciclofosfamide, clormetina)	Ritardo dell'accrescimento, palatoschisi, microftalmia, ipoplasia ovarica, agenesia del rene, malformazioni delle dita, difetti cardiaci.	I resoconti di casi singoli indicano il 10-50% di casi secondo il farmaco
<b>Antimetaboliti</b> (citarabina, fluorouracile, mercaptopurina, metotrexato)	Idrocefalo, meningoencefalocele, anencefalia, cranio malformato, ipoplasia cerebrale, ritardo dell'accrescimento, malformazioni degli occhi e degli orecchi, malformazione del naso e palatoschisi, malformazioni delle estremità e delle dita.	I resoconti di casi singoli indicano il 7-75% di casi di malformazioni, secondo il farmaco
<b>Carbamazepina</b>	Aumento del rischio di difetti del tubo neurale	Difetti del tubo neuronale stimati all'1% con la carbamazepina
<b>Anticoagulanti cumarinici</b>	<i>Sindrome fetale da Warfarin</i> : ipoplasia nasale, condrodistrofia calcificante congenita, brachidattilia, difetti del cranio, orecchi anormali, occhi malformati, difetti del SNC, microcefalia, idrocefalo, deformità scheletriche, ritardo mentale, atrofia ottica, spasticità.	Il 16% dei feti esposti ha malformazioni; il 3% emorragia; l'8% mortalità fetale
<b>Dietilstilbestrolo</b>	<i>Prole di sesso femminile</i> : adenocarcinoma a cellule chiare, vaginale o cervicale, nelle femmine adulte giovani esposte in utero (prima della 18ª settimana); mestruazioni irregolari (oligomenorrea), riduzione del tasso di gravidanza, aumento del tasso di parti pretermine, aumento della mortalità perinatale e degli aborti spontanei <i>Prole di sesso maschile</i> : cisti dell'epididimo, criptorchidismo, ipogonadismo, diminuzione della spermatogenesi	Esposizione prima di 18 settimane di gestazione : $\leq 1,4$ per 1000 di femmine esposte colpite da carcinoma. Alterazioni morfologiche congenite nell'epitelio vaginale nel 39% delle esposizioni
<b>Fenitoina</b>	Sindrome fetale da idantoine: arco nasale basso, epicanto, ptosi, strabismo, ipertelorismo, orecchie basse o anormali,	5-10% della sindrome tipica; circa il 30% del quadro parziale; rischio



	bocca larga, fontanelle grandi, anomalie e ipoplasia delle falangi distali e delle unghie, anomalie scheletriche, microcefalia e ritardo mentale, deficienza di accrescimento, neuroblastoma, difetti cardiaci, palatoschisi /cheiloschisi (labbro leporino)	relativo 7 di quoziente di intelligenza $\leq 84$
<b>Retinoidi sistemici (isotretinoina, etretinato)</b>	Aborti spontanei; deformità del cranio, degli occhi, del viso, del cuore, degli arti, del fegato; idrocefalo, microcefalo, difetti cardiaci; difetti cognitivi anche senza dismorfologia.	Per l'isotretinoina: rischio 38%; l'80% delle malformazioni sono a carico del SNC
<b>Talidomide</b>	Focomelia, amelia, ipoplasia, difetti cardiaci congeniti, malformazioni renali, criptorchidismo, paralisi del nervo abducente, sordità.	Rischio del 20% quando l'esposizione al farmaco avviene dal 34° al 50° giorno di gestazione
<b>Tetraciclina</b>	Colorazione gialla, grigio-bruna o bruna dei denti decidui, distruzione dello smalto	Da 4 mesi di gestazione in poi, avviene nel 50% dei feti esposti alla tetraciclina, nel 12,5% di quelli esposti all'ossitetraciclina
<b>Acido valproico</b>	Spina bifida lombosacrale con meningomielocele; difetti del SNC, microcefalia, difetti cardiaci	Rischio 1,2% di difetti del tubo neurale

## **6. FARMACI ASSOCIATI A MECCANISMI TERATOGENI**

Nei paesi sviluppati la prescrizione dei farmaci in gravidanza è abbastanza comune, con una prevalenza stimata dal 44 al 79% (Olesen et al., 1999; Bakker et al., 2006; Engeland et al., 2008). Questo si verifica perché le donne in gravidanza sono spesso escluse dagli studi clinici e i dati ottenuti dalla sperimentazione animale non sono predittivi per gli effetti teratogeni nell'uomo; è per questo motivo che l'assunzione di farmaci nella donna in gravidanza è da considerarsi sperimentale. Tuttavia l'uso dei medicinali è spesso inevitabile nelle donne in età riproduttiva e in gravidanza ed in particolare tra le donne con diabete, epilessia e grave ipertensione. Anche se è stato chiaramente dimostrato che alcuni farmaci come ad esempio Talidomide e Isotretinoina possono produrre difetti alla nascita, i rischi teratogeni in gravidanza sono sconosciuti per il 90% dei trattamenti approvati in USA dal 1980 (Adams et al., 2011). I difetti alla nascita sono la principale causa di mortalità infantile e possono essere causati da diversi fattori (genetici, agenti ambientali, farmaci e condizioni fisiche) e da diversi meccanismi, mentre un processo patogeno specifico può dare risultati diversi per le esposizioni chimiche o farmacologiche in base ai fattori, come l'età embrionale, durata e dose di esposizione e suscettibilità genetica (Pollard, 2007; Schaefer et al., 2007). Un sostanziale numero di farmaci sono sospettati di indurre difetti alla nascita attraverso vari meccanismi, e l'identificazione di questi può essere rilevante per lo sviluppo di nuovi farmaci, per la ricerca e per la prescrizione di farmaci in donne in età riproduttiva.

## ***Metodi***

I metodi usati per l'identificazione dei più importanti meccanismi teratogeni associati all'uso del farmaco in gravidanza sono tre. Nel 2009 i database MEDLINE e EMBASE sono stati usati per ricercare le parole chiave dello studio come ad esempio "difetti alla nascita", "malformazioni congenite", "meccanismo", "teratogenesi", "anormalità indotta da farmaco" e "gravidanza". In un secondo momento sono stati reperiti 2 recenti libri sugli agenti teratogeni di Shepard e Lemire (2007) per ampliare la ricerca ed infine sono stati utilizzati tutti i medicinali inclusi dalla U.S. Food And Drug Administration (FDA) nella classe D (potenziali benefici derivanti dall'uso del farmaco in gravidanza nonostante i potenziali rischi) e nella classe X (farmaci controindicati nella donna in gravidanza e in età riproduttiva) (U.S. Food And Drug Administration, 2003; Schwarz et al., 2007). I meccanismi che producono i maggiori difetti strutturali associati ai farmaci di uso comune in età riproduttiva sono: *antagonisti dei folati, distruzione delle cellule della cresta neurale, alterazioni del sistema endocrino, stress ossidativo, danno vascolare e specifici recettori o enzimi che inducono teratogenesi*. Molti di questi meccanismi sono stati riscontrati nei modelli animali, ma possono produrre difetti alla nascita anche nell'uomo.

### ***6.1 Antagonisti dei folati***

L'acido folico, detto anche vitamina B9, è una sostanza indispensabile per l'organismo, perché in qualità di cofattore enzimatico, partecipa a numerosi processi metabolici: sintesi di purine e pirimidine, conversione dell'omocisteina in metionina (cofattore della vitamina B12) e di serina in glicina (cofattore della vitamina B12), coinvolgimento nel metabolismo dell'istidina, mantenimento della normale eritropoiesi. L'acido folico non può essere sintetizzato dall'organismo, ma deve essere introdotto tramite un

corretto apporto dietetico, e il fabbisogno quotidiano in condizioni normali è di circa 0,2 mg. E' contenuto nei vegetali freschi verdi (insalata, asparagi, spinaci, broccoli), funghi, frutta (banane, limoni, meloni), fegato, rene, lievito. L'acido folico negli integratori ha una biodisponibilità circa doppia rispetto ai folati contenuti negli alimenti, in quanto come la maggior parte delle vitamine idrosolubili, viene in gran parte denaturato durante i processi di lavorazione degli alimenti (Brouwer et al., 1999). L'acido folico per essere utilizzato dall'organismo deve essere convertito, tramite due reazioni di riduzione, in acido tetraidrofolico (THF) ad opera dell'enzima diidrotetraidrofolico reduttasi (DHFR) che viene successivamente convertito in 5-metiltetraidrofolico (5-MTHF) monoglutammato. Il 5-metiltetraidrofolico è la principale forma di folato presente nella circolazione sanguigna ed è trasportato all'interno delle cellule mediante tre meccanismi: attraverso i recettori presenti nella membrana, attraverso un sistema mediato da vettori o per diffusione passiva (Antony, 1992; Van der Put et al., 2001). I folati agiscono all'interno della cellula come cofattori che rilasciano unità monocarboniose per la sintesi di purine e timidine, quindi un'adeguata concentrazione di folati è essenziale sia per la sintesi degli acidi nucleici che per la divisione cellulare. Bassi livelli di folati comportano una incorporazione sbagliata dell'uracile al posto della timina nel DNA, aumentando il rischio di rotture del DNA. I folati intervengono anche nel rifornimento di gruppi metilici per la conversione dell'omocisteina in metionina a sua volta coinvolta nella sintesi proteica e nelle reazioni di metilazione. La metilazione del DNA permette di attivare e disattivare i geni e svolge un ruolo fondamentale nel mantenere l'integrità del DNA riducendo il rischio di rotture e mutazioni. Poichè la rapida proliferazione dei tessuti richiede la sintesi di DNA è ovvio che le reazioni folato-dipendenti sono essenziali per la crescita fetale e lo sviluppo ed è quindi necessario che le quantità di essi siano aumentati durante la gravidanza, in quanto una carenza di acido folico durante le prime fasi della gestazione aumenta il rischio di gravi

malformazioni neonatali ed in particolare di quelle a carico del tubo neurale (DTN). Con questo termine si indica un gruppo eterogeneo di malformazioni, accumulate da una anomala chiusura del tubo neurale durante le prime settimane di sviluppo embrionale (il tubo neurale è la struttura da cui si origina il Sistema Nervoso Centrale, quindi il cervello e il midollo spinale). I più frequenti difetti del tubo neurale sono l'anencefalia (assenza degli emisferi cerebrali), i difetti di chiusura della colonna vertebrale come la spina bifida e i difetti della volta cranica, encefalocele (protrusione di tessuto cerebrale e meningeo attraverso un difetto del cranio, è associato a incompleta saldatura delle ossa della volta cranica). Diversi farmaci disturbano il metabolismo dei folati ed hanno effetti teratogeni mediante l'inibizione della metilazione del ciclo (**Tabella 3**). Due gruppi generali di farmaci agiscono come antagonisti dei folati. Il primo gruppo consiste negli inibitori competitivi dell'enzima diidrofollato reduttasi (DHFR) e include: metotressato, sulfasalazina, triamterene e trimetoprim, che bloccano la conversione del folato ad acido tetraidrofollato (THF) mediante un legame irreversibile con l'enzima (Lambie and Johnson, 1985). Sono utilizzati nel trattamento di varie malattie: infiammazione del tratto intestinale, artrite reumatoide, ipertensione e infezioni del tratto urinario. Il secondo gruppo di farmaci invece antagonizza altri enzimi coinvolti nel metabolismo dei folati e possono diminuire il loro assorbimento o aumentare la loro degradazione. Questo gruppo consiste principalmente nei farmaci antiepilettici tra cui troviamo l'acido valproico, carbamazepina e fenitoina. La teratogenicità degli antagonisti dei folati è stata suggerita per la prima volta dalle segnalazioni di donne che avevano assunto nel primo trimestre di gravidanza aminopterina che ha provocato l'aborto (Thiersch, 1952). Alcuni farmaci antiepilettici come carbamazepina e acido valproico, sono noti per aumentare il rischio di difetti alla nascita per inibizione del metabolismo dei folati e possono portare a difetti del tubo neurale, schisi orofacciale e difetti agli arti. Ad oggi sono stati condotti solo tre studi per

determinare gli effetti teratogeni degli antagonisti dei folati che sono stati effettuati al verificarsi dei difetti alla nascita, ma i risultati ottenuti sono stati inconsistenti in particolare per quello che riguarda gli inibitori dell'enzima diidrofolicco reduttasi (Hernandez-Diaz et al., 2000, 2001; Meijer et al., 2005).

**Tabella 3.** *Farmaci associati ad antagonismo dei folati*

<i>Farmaco</i>	<i>Indicazioni</i>	<i>Interferenza con il metabolismo dei folati</i>
Carbamazepina	Epilessia, disordini bipolari	inibizione assorbimento folati
Colestiramina	ipercolesterolemia	Inibizione assorbimento folati e vitamina B12
Ciclosporina	Psoriasi, dermatite atopica	Possibile interferenza con la metilazione dei folati
Lamotrigina	Epilessia, disordini bipolari	Inibizione DHFR
Metformina	Diabete	Interferisce con la sintesi della vitamina B12
Metotressato	Cancro, malattie auto immuni (artrite reumatoide, psoriasi)	Inibizione DHFR
Fenobarbital	Epilessia, induttore del sonno	Interferenza assorbimento folati
Fenitoina	Epilessia	Interferenza assorbimento folati,

		diminuzione attività della metionina sintetasi, possibile diminuzione attività MTHFR
Primidone	Epilessia	Interferenza assorbimento folati
Sulfasalazina	Antiinfiammatorio apparato gastrointestinale	Inibizione DHFR
Triamterene	Ipertensione, edema	Inibizione DHFR
Trimethoprim	Antiinfiammatorio del tratto urinario	Inibizione DHFR
Acido Valproico	Epilessia	Antimetabolita dei folati

Studi sperimentali nelle specie animali hanno dimostrato che la diminuzione in circolo dei folati può causare morte intrauterina, ritardo nella crescita e malformazioni congenite varie (Jordan et al., 1977; Li et al., 2005). Ciò è stato evidenziato anche nell'uomo, ed è per questo che sia nel periodo preconcezionale che durante la gravidanza le quantità di acido folico somministrate vengono aumentate per ridurre i rischi di difetti del tubo neurale (Lumley et al., 2001). Recentemente, una diminuzione in circolo di folati è stata associata ad aumentato rischio di difetti del tubo neurale (Candito et al., 2008; Zhang et al., 2008). Oltre al deficit di folati, i difetti del tubo neurale possono essere associati anche ad una diminuita concentrazione di vitamina B12 nella donna, in quanto si instaura una condizione di iperomocisteinemia per ridotta

conversione dell'omocisteina a metionina. (Ray et al., 2007, Molloy et al., 2009). Pertanto, una carenza di vitamina B12 può portare a interferenze con il metabolismo dei folati. Questo problema è stato risolto soltanto attraverso un grande studio internazionale, finanziato dal British Medical Council, in donne che precedentemente avevano generato bambini con difetti del tubo neurale. Questo studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, ha dimostrato chiaramente che l'acido folico ha ridotto il rischio di ricorrenza di difetti del tubo neurale e che le altre vitamine (senza acido folico) non sono riuscite a farlo (MRC, 1991). La validità di questi dati in una popolazione normale, è stata dimostrata con un altro studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto in Ungheria in donne gravide esenti da altri fattori di rischio. Questo studio ha mostrato chiaramente l'effetto protettivo dell'acido folico, 0,4 mg al dì, più altre vitamine, rispetto al placebo (Czeizel, 1992). Se sono presenti altri fattori di rischio, come ad esempio una storia familiare di difetti del tubo neurale o il trattamento con farmaci antiepilettici, si dovrebbe aumentare la dose a 4-5 mg al dì.

### ***Quanto acido folico e per quanto tempo***

Per prevenire i difetti di chiusura del tubo neurale ogni donna dovrebbe assumere 0,4 mg di acido folico al giorno sottoforma di specifici integratori, ed è fondamentale che tale assunzione inizi un mese prima del concepimento (per aumentare le riserve) e continui per tutto il primo trimestre di gravidanza. Questo particolare dosaggio di acido folico è raccomandato a tutta la popolazione in età fertile che non applica efficaci misure anticoncezionali. Dosi superiori a 0,4 mg di acido folico al giorno possono essere specificamente consigliate soltanto alle donne che hanno già avuto un figlio colpito da difetti di chiusura del tubo neurale, o con familiarità per questo genere di malformazioni. Recenti evidenze scientifiche, infatti, suggeriscono come un

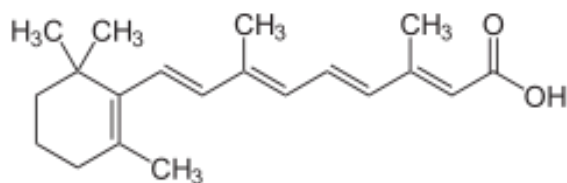


aumento dei dosaggi fino a 5 mg al giorno abbia effetti più incisivi nella riduzione del rischio di DTN.

## ***6.2 Distruzione delle cellule della cresta neurale***

La cresta neurale è una popolazione di cellule molto importante e pluripotente che origina dalle pieghe neurali. Le cellule della cresta neurale possono essere suddivise in due popolazioni maggiori: del cranio e del tronco. Durante la neurulazione (processo che fa parte dell'organogenesi e che porta alla formazione del Sistema Nervoso Centrale nell'embrione) le cellule si distaccano dalle pieghe neurali e migrano all'interno dell'embrione, dando origine ad un numero prodigioso di tipi cellulari differenziati. Nella regione cranio-facciale molti tipi di cellule e strutture come la cartilagine, i nervi e i muscoli derivano dalle cellule della cresta neurale cranica o cefalica. Le cellule della cresta neurale del tronco producono invece componenti importanti del sistema nervoso periferico (Larsen, 2001). La cresta neurale cardiaca è una sottopopolazione di cellule della cresta neurale cranica, che migrano nel tratto cardiaco per mediarne la separazione e per portare alla formazione di timo, paratiroidi e tiroide (Kirby and Waldo, 1990). E' per questo motivo che una distruzione a livello delle cellule della cresta neurale è correlata a malformazioni cardiovascolari che includono anomalie dell'arco aortico e difetti cono-troncali (Nishibatake et al., 1987). Difetti non cardiovascolari associati a difetti della cresta neurale includono malformazioni cranio-facciali (Chai and Maxson, 2006), atresia esofagea (Otten et al., 2000; Morini et al., 2001), e anomalie a livello delle ghiandole faringee (Bockman and Kirby, 1984). I farmaci che interferiscono con questo processo molecolare, come ad esempio bosentan (Clozel et al., 1994), utilizzato per il trattamento dell'ipertensione polmonare e per ridurre l'ulcerazione associata a sclerosi multipla, può indurre malformazioni associate a distruzione delle cellule della

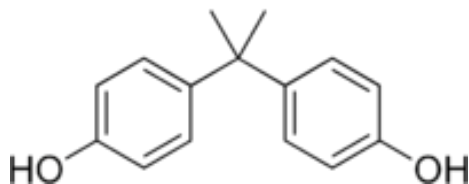
cresta neurale. Tuttavia, la sostanza maggiormente associata a distruzione delle cellule della cresta neurale è l'acido retinoico, la forma attiva della vitamina A. Sia l'eccesso (Lammer et al., 1985) che la carenza (Wilson et al., 1953) di acido retinoico possono portare a gravi malformazioni, in quanto l'acido retinoico è indispensabile per il mantenimento dell'omeostasi ed il normale sviluppo dell'organismo. La sintesi e la degradazione dell'acido retinoico è catalizzata dagli enzimi retinale deidrogenasi e dal CYP26 rispettivamente (Fujii et al., 1997; Duester, 2000). Oltre ai retinoidi più usati in terapia per il trattamento delle patologie dermatologiche come l'isotretinoina, la tretinoina e l'etretinato, altri farmaci che inibiscono questi enzimi possono interferire con l'omeostasi dei retinoidi. E' stato suggerito che la teratogenicità dei retinoidi è mediata dai recettori dell'acido retinoico (RAR) e da recettori dei retinoidi X (RXR) (Elmazar et al., 1997). Questa ipotesi è supportata anche dal fatto che topi privi di questi enzimi RAR e RXR, hanno dimostrato difetti nello sviluppo simili a quelli causati dal deficit di vitamina A, tra cui malformazioni della cresta neurale (Kastner et al., 1994; Lohnes et al., 1994).



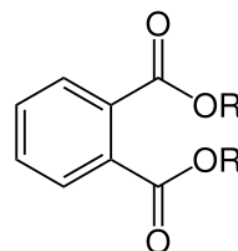
ACIDO RETINOICO

### 6.3 Alterazioni del sistema endocrino: ormoni sessuali

Dal 1940, sono stati sviluppati un certo numero di farmaci in grado di imitare o inibire l'azione degli ormoni, come Dietilstilbestrolo (DES), contraccettivi orali e ormoni usati per il trattamento della fertilità. Questi farmaci e altri prodotti chimici dannosi per il sistema endocrino (EDC) come ad esempio il bisfenolo A e gli ftalati possono interferire con il fisiologico funzionamento degli ormoni endogeni alterando il loro rilascio, legame o il metabolismo. La loro azione non è dovuta solo alla loro affinità per i recettori estrogeni e/o androgeni, ma anche all'abilità di attivare o inibire le azioni mediate dai recettori che dipendono dall'assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione (ADME) di queste molecole.



BISFENOLO A



FTALATI

L'azione del sistema endocrino in utero è stato attentamente studiato a causa del possibile impatto sullo sviluppo del sistema riproduttivo, specialmente da quando il trattamento con estrogeni di sintesi (DES) nella donne in gravidanza ha portato ad un aumento del rischio di adenocarcinoma vaginale nelle figlie femmine (Herbst et al., 1971). Dato che i primi effetti dovuti all'assunzione di ormoni sintetici si sono riscontrati inizialmente nell'uomo, gli studi condotti sugli animali sono serviti per confermare questa osservazione e per acquisire nuove informazioni sugli ormoni naturali e di sintesi (Mc Lachlan, 1981; Henry

et al., 1984). A questo proposito, è ormai nota l'elevata affinità delle globuline per l'estradiolo di origine naturale rispetto al DES o ad altri ormoni di origine sintetica (Hodgert Jury et al., 2000) e ciò suggerisce che DES non essendo legato alle globuline è più disponibile ad attraversare la placenta e inoltre viene metabolizzato a intermedio reattivo a differenza degli ormoni endogeni (Klopper, 1980; Slikker et al., 1982). La capacità della placenta di ridurre il trasferimento di estradiolo e di evitare quindi la trasformazione in metaboliti attivi degli ormoni è molto importante per garantire la protezione del feto dall'azione dell'estradiolo, anche se ciò non è possibile per l'estrogeno di sintesi Dietilstilbestrolo. E' stato inoltre riscontrato che l'assunzione di questi ormoni durante la gravidanza, oltre a provocare adenocarcinoma della vagina nelle femmine, può portare anche ad alterazioni del sistema riproduttivo nei figli maschi (Giusti et al., 1995) e nei nipoti (Klip et al., 2002, Brouwers et al., 2006). Negli animali maschi, l'esposizione prenatale del sistema endocrino a estrogeni o anti-androgeni, ha mostrato di provocare ipospadia e criptorchidismo (McMahon et al., 1995; Kim et al., 2004; Christiansen et al., 2008). Lo sviluppo maschile è più suscettibile di quello femminile alle alterazioni del sistema endocrino perché è ormone-dipendente (Sharpe, 2006). Tuttavia, dal momento che gli ormoni di sintesi possono influenzare l'omeostasi endocrina in vari modi, il riconoscimento dei meccanismi teratogeni è spesso difficoltoso. A causa di una notevole differenza nelle specie e della diversa concentrazione degli ormoni in una normale gravidanza rispetto alla gravidanza nel roditore, è discutibile se gli effetti che si riscontrano nell'animale possano essere applicati anche agli esseri umani. Generalmente nel sesso maschile le differenze dipendono dal bilancio tra gli androgeni e estrogeni. Nei topi gli estrogeni alterano lo sviluppo fetale delle cellule del Leydig, e di conseguenza la produzione di testosterone è diminuita (Delbès et al., 2005). La secrezione di testosterone è molto importante e responsabile dei processi di mascolinizzazione, incluso lo sviluppo dell'apparato riproduttivo e

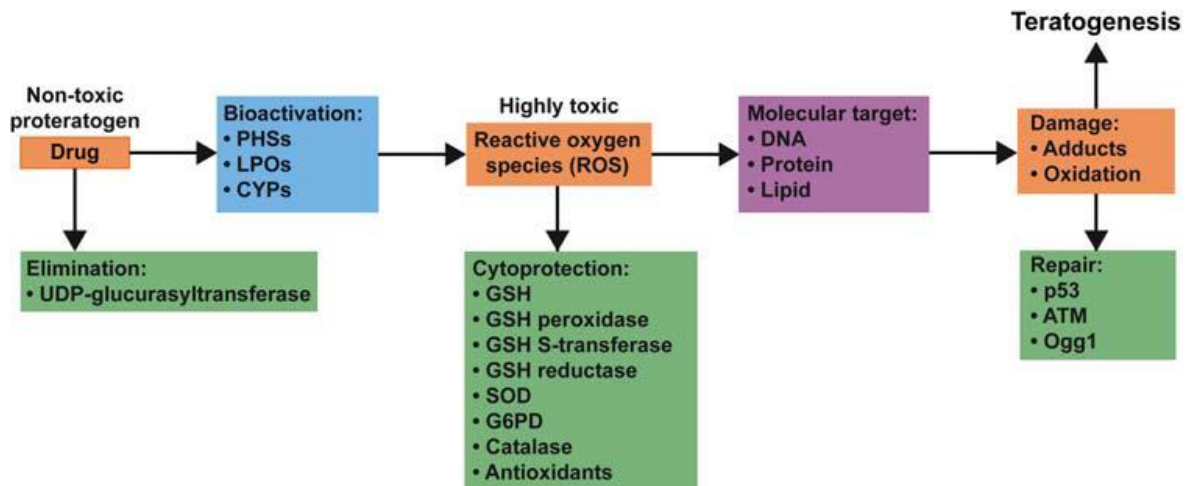
dei genitali esterni, ed è per questo motivo che una compromissione nella produzione di questo ormone può portare ad ipospadia nel maschio. Inoltre, l'esposizione agli estrogeni può sopprimere la produzione del fattore 3 insulino-simile (Emmen et al., 2000) coinvolto nella crescita del gubernaculum, responsabile della discesa dei testicoli nel sacco scrotale (Adam and Agoulnik, 2004; Hutson et al., 1997). Nell'uomo una carenza nella produzione e/o azione degli androgeni sembra essere più importante rispetto ad una esposizione ad estrogeni nell'insorgenza del criptorchidismo, dato che l'inibizione dell'azione degli estrogeni sulla steroidogenesi testicolare e sulla discesa dei testicoli sono mediati solo attraverso il recettore alfa presente nei topi (Cederroth et al., 2007), e assente nei testicoli del feto umano (Gaskell et al., 2003). Sono stati studiati altri meccanismi che possono alterare il sistema endocrino che includono la distruzione delle vie di segnalazione degli androgeni, la resistenza all'ormone anti-Mulleriano (AMH) e l'inibizione degli enzimi coinvolti nell'inattivazione degli steroidi sessuali. AMH è il primo responsabile nel feto maschio della regressione dei dotti di Muller (Josso et al., 2001) e della discesa dei testicoli (Hutson et al., 1997), ma ad oggi non è stato identificato nessun composto che possa influenzare la produzione e l'azione di questo ormone (Sharpe, 2006).

#### ***6.4 Stress ossidativo***

In vivo, diversi farmaci, noti come agenti ossidoriduttivi, vengono utilizzati per il trattamento di molte patologie come l'epilessia, l'aritmia cardiaca e il cancro, nonostante subiscano singole reazioni di riduzione di elettroni che generano specie radicaliche conosciute come radicali liberi (Kappus, 1986). I radicali liberi sono specie chimiche altamente instabili a causa della presenza nella loro struttura di uno o più elettroni spaiati. La peculiare distribuzione elettronica fa sì che i radicali liberi siano molto reattivi e cerchino di raggiungere uno stato più stabile accoppiandosi con altre molecole o atomi, "rubando" loro atomi di

idrogeno o interagendo con altre specie radicaliche. Nelle reazioni di ossidoriduzione (redox) si generano specie reattive dell'ossigeno (ROS), come ad esempio l'ossido di ossigeno, i perossidi e i radicali idrossido e superossido (Kovacic and Somanathan, 2006). I ROS e altre specie radicaliche vengono prodotti dalle cellule stesse durante i normali processi fisiologici, o possono avere origine esogena. All'interno dell'organismo sono normalmente rilasciati come sottoprodotti metabolici della respirazione aerobica, di alcuni processi enzimatici e di reazioni immunitarie, mentre tra i principali fattori esterni che portano alla formazione di radicali liberi ci sono inquinamento atmosferico, radiazioni ultraviolette, agenti chimici e stress. In condizioni fisiologiche i sistemi viventi possiedono sistemi di difesa endogeni che proteggono le biomolecole strutturali e funzionali dall'attacco dei radicali liberi. Tali sistemi di difesa, che possono essere di tipo enzimatico (glutazione, superossido dismutasi, catalasi) e non enzimatico (molecole antiossidanti e vitamine assunte con la dieta), reagiscono con le specie radicaliche prima che queste possano attaccare le strutture biologiche, smorzandone il potenziale dannoso (Kovacic and Jacintho, 2001). I ROS endogeni fungono anche da secondi messaggeri nella trasduzione del segnale (Hansen, 2006) e svolgono un ruolo importante nel trasporto degli ioni, nella difesa immunitaria, nella trascrizione e nell'apoptosi delle cellule indesiderate (Lander, 1997; Dennery, 2007). Tuttavia i ROS sono anche molto nocivi in quanto si legano covalentemente e irreversibilmente alle macromolecole provocando stress ossidativo a causa di uno squilibrio tra radicali liberi e i meccanismi di difesa antiossidanti che porta all'ossidazione irreversibile del DNA, delle proteine e dei lipidi, causando danni cellulari di grave entità e perfino la morte delle cellule stesse (**figura 2**). Durante il periodo prenatale lo stress ossidativo può causare difetti alla nascita e ritardo nella crescita e nei casi più gravi può portare a morte intrauterina (Trocino et al., 1995; Wells et al; 1997; Hansen, 2006), in quanto lo sviluppo embrionale è particolarmente suscettibile ad alti livelli di ROS a causa della

debole difesa antiossidante, in particolare nelle prime fasi dell'organogenesi; nonostante gli enzimi placentari abbiano un ruolo di protezione del feto contro lo stress ossidativo (Zaken et al., 2000 and Foster et al., 2008).



**Figura 2:** Determinanti molecolari e biochimici che inducono stress ossidativo. ATM, atassia telangectasia mutato; CYP, citocromo P450; G6PD, glucosio 6-fosfato deidrogenasi; GSH, glutatione; LPO, lipossigenasi; OggI oxoguanina glicosilasi I; PHS, prostaglandina H sintetasi; SOD, superossido dismutasi; UDP, uridina difosfato. Modificato da Winn e Well (1995) con il permesso di Wiley-Blackwell.

Lo stress ossidativo è coinvolto in molti difetti congeniti alla nascita come malformazioni scheletriche (Wellfelt et al., 1999; Fantel and Person, 2002), difetti del tubo neurale (Ishibashi et al., 1997; Ryu et al., 2007), palatoschisi (Wellfelt et al., 1999; Winn and Wells, 1999), e difetti cardiovascolari (Wellfelt et al., 1999). Diversi farmaci sono noti per la loro capacità di indurre stress ossidativo, che è riconosciuto come uno dei principali meccanismi teratogeni, tra questi ricordiamo talidomide (Hansen and Harris, 2004), fenitoina (Liu and Wells; 1994; Winn and Well, 1999), acido valproico (Defoort et al., 2006), antiaritmici di III classe (Wellfelt et al., 1999; Danielsson et al; 2003), integratori di ferro (Scholl, 2005) e vari farmaci chemioterapici (Kovacic and

Jacintho, 2001). E' importante notare che i ROS sono intermedi molto instabili a causa della presenza di uno o più elettroni spaiati ed hanno quindi una vita molto breve che non gli permette di essere trasferiti dalla madre al feto, ed è per questo motivo che l'aumento di ROS nell'embrione sembra dovuto a cambiamenti metabolici embrionali piuttosto che all'esposizione materna (Ornoy, 2007). L'aumento embrionale di ROS può essere causato da un aumento della bioattivazione enzimatica da parte dei pro-teratogeni e dai farmaci sopra elencati, anche se la maggior parte delle isoforme della famiglia del CYP che catalizza la bioattivazione di molti composti dopo la nascita si trovano in concentrazioni molto basse durante il periodo embrionale. Solo alcune isoforme sono espresse a livelli talmente elevati da avere attività teratogena (Juchau et al.,1992; Wells and Winn, 1996). Al contrario la prostaglandina H sintetasi (PHS) è maggiormente espressa durante il periodo embrionale rispetto al periodo postnatale (Winn and Wells, 1997; Parman and Wells, 2002). Il componente perossidasico di questo enzima può essere attivato da molte sostanze come la fenitoina (Parman et al., 1998), e dagli intermedi reattivi tossici che avviano la formazione di ROS (Eling et al., 1990). Sono stati effettuati anche degli studi che indicano la lipossigenasi (LPO) come possibile enzima che porta a bioattivazione dei farmaci, in quanto anche questo è espresso a livello del tessuto embrionale (Yu and Wells, 1995). Inoltre la formazione nell'embrione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e il conseguente stress ossidativo può essere indotto da ipossia, è infatti noto da casi di malattie cardiovascolari (Madamanchi et al., 2005) che ROS sono ampiamente prodotti durante la riperfusione del tessuto ischemico. Anche se di solito i ROS che produce la madre non sono in grado di attraversare la placenta e raggiungere l'embrione, a volte i determinanti materni possono avere un ruolo indiretto nella teratogenesi indotta da ROS. L'esposizione embrionale a proteratogeni è alterata da percorsi materni che eliminano questi composti o i loro metaboliti prima che possano attraversare la placenta, ma carenze in questo



meccanismo possono aumentare la concentrazione a livello plasmatico dei proteratogeni e quindi la quantità che raggiunge l'embrione. E' per questo motivo che lo stress ossidativo oltre che dall'embrione può essere provocato anche dai determinanti materni che possono contribuire ad aumentare il rischio di teratogenicità (Wells et al., 2005).

### ***6.5 Alterazione vascolare***

Le alterazioni vascolari sono difetti strutturali alla nascita che risultano da interferenze o dalla rottura prematura, nel periodo di sviluppo prenatale, di arterie, vene e capillari (Spranger et al., 1982; Gilbert-Barness and Van Allen, 2007). E' stato osservato che un teratogeno esercita la sua influenza negativa nel feto durante il primo trimestre di gravidanza e che l'esposizione prenatale a questi agenti oltre a provocare uno sviluppo anormale del tessuto vascolare può provocare danni anche a quelle strutture che si erano originate normalmente. Dopo la nascita è purtroppo impossibile determinare se alcune anomalie strutturali, come ad esempio i difetti degli arti, possano essere causate da anomalie nel processo di sviluppo o da altri fattori. L'alterazione vascolare si riferisce a disturbi nella circolazione sanguigna nell'unità uterino-placentare, nell'unità fetale-placentare o nel feto stesso. Questi disturbi includono iperperfusione, ipoperfusione, ipossia e ostruzioni e possono essere causati da una diminuzione acuta o cronica del flusso ematico uterino, da infezioni vascolari o da anomalie anatomiche nell'unità uterino-placentare. Fattori come insufficienza placentare, rottura del sacco amniotico e l'ostruzione del cordone ombelicale possono causare difetti nella vascolarizzazione dell'unità fetale-placentare, mentre nel feto, la rottura dei vasi neo-formati, la compressione esterna, eventi embolici, la prematura regressione dei vasi embrionali, l'occlusione con congestione vasale ed una anormale regolazione nella formazione dei vasi, può portare ad interruzione vascolare (Van Allen,

1992). La vasocostrizione dei vasi materni e fetali, l'ipoperfusione e l'ostruzione possono ridurre le quantità di nutrienti importanti per i tessuti embrionali e ciò può influenzare lo sviluppo e la crescita delle strutture embrionali con conseguente perdita tissutale (Hootnick et al., 1980). Inoltre questi disturbi possono portare ad uno stato di ipossia, che è coinvolta nella formazione delle specie reattive dell'ossigeno (ROS) e quindi nell'insorgenza dello stress ossidativo (Ornoy et al., 2007). Si ipotizza, che l'esposizione a sostanze vasoattive in gravidanza e specialmente quelle con azione vasocostrittiva, possano avere un ruolo causale nell'insorgenza di alterazioni vascolari, in quanto queste sostanze teratogene possono diminuire l'apporto di sangue alla placenta e influenzare lo sviluppo dei vasi sanguigni, cambiando così la struttura e l'anatomia del sistema vascolare (Gilbert-Barness and Van Allen, 2007). Negli studi epidemiologici, i farmaci vasoattivi che sono stati associati ad alterazioni vascolari comprendono misoprostolo (Orioli and Castilla, 2000; Vargas et al., 2000), aspirina (Kozer et al., 2002; Werler et al., 2002), ergotamina (Raymond, 1995; Smets et al., 2004) e pseudoefedrina (Werler et al., 2002; Werler et al., 2004). I tipi di anomalie che si possono riscontrare in caso di interruzione vascolare sono determinate dall'età gestazionale, dalla posizione, dalla gravità del tessuto danneggiato e dalla possibile presenza di adesioni di tessuto necrotico tra diversi organi (Gilbert-Barness and Van Allen, 2007). I difetti alla nascita attribuiti ad interruzione vascolare includono riduzione degli arti terminali (Kino, 1975; Hoyme et al., 1982), idranencefalia/poroencefalia (Hoyme et al., 1981a; Mittelbronn et al., 2006), gastroschisi (Hoyme et al.; 1981b; Komuro et al., 2003), atresia del piccolo intestino (Louw and Barnard, 1955; Cragan et al., 1994). Ad oggi non sono ancora noti modelli sperimentali che contengono tutti i difetti alla nascita causati da interruzione vascolare, e la maggior parte delle informazioni e sostegno di questo meccanismo derivano da casi clinici con sospetti eventi

vascolari quali occlusione, emboli, rottura del sacco amniotico e dei vasi placentari (Gilbert-Barness and Van Allen, 2007).

## ***6.6 Specifici recettori o enzimi che mediano teratogenesi***

Molti farmaci per espletare la loro azione si legano a specifici recettori o enzimi inibendoli o stimolandoli e ciò può interferire, durante il periodo postnatale, con lo sviluppo fetale.

### ***6.6.1 Enzima di conversione dell'angiotensina e recettori dell'angiotensina II***

Il complesso sistema renina-angiotensina è generalmente descritto per la sua importanza nella regolazione della pressione sanguigna e nell'omeostasi del volume dei fluidi extracellulari. L'ormone implicato in questo sistema è l'angiotensina II (AT II), che aumenta la pressione sanguigna per la sua azione diretta sulle cellule della muscolatura liscia causando vasocostrizione. I componenti del sistema renina-angiotensina sono presenti nel feto, anche se la loro distribuzione varia rispetto a quella degli adulti (Schutz et al., 1996). Tra i farmaci antipertensivi più comunemente usati, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e gli antagonisti dell'angiotensina II (AT II), possono disturbare il sistema renina-angiotensina fetale e mettere in pericolo lo sviluppo prenatale. Inoltre, rispetto ad altri antipertensivi, gli ACE inibitori e gli antagonisti di AT II possono influenzare anche la funzionalità renale (Jackson and Garrison, 1996), in quanto una riduzione nel feto del tono vascolare renale può contribuire all'insorgenza di una sindrome malformativa che è tipica per l'esposizione a questi farmaci nel 2° e nel 3° trimestre di gravidanza, caratterizzata da displasia dei tubuli renali e oligoidramnios che possono portare a contrattura degli arti, ipoplasia polmonare, ipocalvaria (infossamento delle ossa del cranio) e ritardo di crescita intrauterina (Pryde et

al., 1993; Shotan et al., 1994). Recenti studi hanno inoltre dimostrato che l'esposizione a questi farmaci può aumentare il rischio di patologie cardiovascolari e malformazioni del sistema nervoso centrale (Cooper et al., 2006).

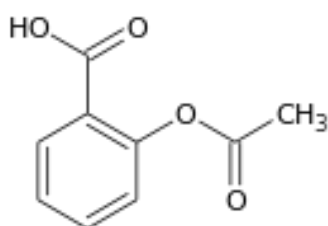
### *6.6.2 Idrossimetilglutaril-coenzima A riduttasi*

La via del mevalonato è un percorso molto complesso che porta alla formazione di un prodotto essenziale come il colesterolo, necessario per la normale crescita e lo sviluppo delle cellule, per la sintesi degli ormoni steroidei e l'attivazione del morfogeno Hedgehog, proteina fondamentale nella fase di sviluppo embrionale degli organi (organogenesi) e nel corretto posizionamento degli organi nell'organismo (Carr et al., 1980; Kelley and Herman, 2001), è per questo motivo che una riduzione nella sintesi di queste proteine può portare a difetti alla nascita (Helmes et al., 1997; Gofflot et al., 2003). I farmaci che agiscono sull'enzima idrossimetil-glutaril-coA riduttasi (HMG-CoA) sono le statine che vengono utilizzate in terapia per la riduzione del colesterolo circolante, in quanto andando ad inibire questo enzima si evita la formazione dell'acido mevalonico e quindi del colesterolo. Tuttavia, non sono stati effettuati studi epidemiologici per confermare la sindrome da statine nell'uomo a causa di un ridotto utilizzo di statine nella donna in gravidanza.

### *6.6.3 Ciclossigenasi-1*

I farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) sono ampiamente utilizzati per la loro azione analgesica, antinfiammatoria e antipiretica dovuta all'inibizione dell'enzima cicloossigenasi (COX) che converte l'acido arachidonico in prostaglandine, prostacicline e trombossano. Sono state identificate due isoforme COX-1 e COX-2. La COX-1 viene definita

costitutiva, in quanto è espressa in molti tessuti dove produce prostaglandine che sono necessarie per il mantenimento dell'omeostasi fisiologica a livello gastrointestinale, renale e delle piastrine. La COX-2 viene invece definita inducibile, in quanto la sua espressione aumenta notevolmente in caso di infiammazione (Vane et al., 1998). L'inibizione della COX-1 può portare a difetti cardiaci e del diaframma per quello che riguarda i FANS non selettivi, attivi cioè sia nei confronti della COX-1 che della COX-2, in studi condotti sul ratto e sul topo (Cappon et al., 2003). L'esposizione ad acido acetilsalicilico (aspirina), l'unico FANS che inibisce irreversibilmente la COX-1, sembra associato ad una elevata incidenza di malformazioni rispetto agli altri FANS nelle sperimentazioni animali (Cook et al., 2003). L'esposizione ad antiinfiammatori nel 1° trimestre di gravidanza non sembra associato a difetti alla nascita nell'uomo (Nielsen et al., 2001; Cleves et al., 2004), ma studi epidemiologici recenti hanno riportato un aumento del rischio di schisi orofacciale e difetti cardiovascolari (Ericson and Kallen, 2001; Kallen and Otterblad Olausson, 2003; Ofori et al., 2006).



ACIDO ACETILSALICILICO

#### 6.6.4 5-idrossitriptamina

La serotonina, 5-idrossitriptamina o 5HT, è un neurotrasmettitore sintetizzato nell'adulto dal cervello, mentre per quello che riguarda lo sviluppo embrionale deriva dalla circolazione materna e trasportato all'embrione (Yavarone et al.,

1993a). La serotonina è coinvolta in molti processi durante lo sviluppo embrionale come la morfogenesi delle strutture del cranio (Shuey et al., 1993), la migrazione delle cellule della cresta neurale del cranio (Moiseiwitsch and Lauder, 1995) e la proliferazione cellulare (Lauder, 1993). Come tutti i mediatori chimici, la serotonina agisce interagendo con vari e specifici recettori che sono presenti anche nel tessuto embrionale di topo, ciò dimostra il coinvolgimento nella morfogenesi di vari tessuti embrionali (Lauder et al., 2000; Nebigil et al., 2001). Pertanto una maggiore stimolazione o soppressione dei recettori per la serotonina con l'esposizione a agonisti o antagonisti può portare a difetti alla nascita. Tra i farmaci agonisti della serotonina ricordiamo Sumatriptan (Scott, 1994) e buspirone (Tunnicliff, 1991), mentre tra gli antagonisti risperidone (Schotte et al., 1996), granisetron (Blower, 2003) e la quetiapina (Meltzer et al., 2003). L'azione della serotonina viene terminata dalla sua ricaptazione ad opera dei trasportatori, e ciò implica che l'esposizione prenatale agli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRIs) possa causare difetti alla nascita. Questa classe di antidepressivi includono fluoxetina, paroxetina e sertralina, che hanno dimostrato di causare malformazioni nel topo (Shuey et al., 1992). Nell'uomo i rischi di difetti alla nascita associati all'esposizione a SSRIs appartengono ad un gruppo molto piccolo, anche se alcuni studi recenti suggeriscono un'associazione tra paroxetina e difetti alla nascita (Berard et al., 2007; Kallen and Otterblad Olausson, 2007) e assunzione di fluoxetina tra il primo e il terzo trimestre e anomalie cardiovascolari (Diav-Citrin et al., 2008). A causa dei risultati inconsistenti ottenuti dagli studi epidemiologici, si può sospettare che altre questioni possano avere un ruolo nell'insorgenza di difetti alla nascita, incluse patologie materne o altri fattori di confondimento, come ad esempio errori o l'uso concomitante di altri farmaci.

## 7. FARMACI

La Food and Drug Administration (FDA) ha introdotto una classificazione dei rischi dovuti all'utilizzo dei farmaci in gravidanza dividendoli secondo la pericolosità in:

**Classe A:** studi umani controllati non hanno mostrato rischi per il feto nel primo trimestre di gravidanza e non vi è evidenza di rischio nei trimestri successivi; fanno parte di questa categoria alcuni antibiotici (come la penicillina, amoxicillina, ampicillina e eritromicina), l'acido folico (per impedire le alterazioni del tubo neurale), le vitamine a basso dosaggio, il paracetamolo (antipiretico e analgesico), gli anestetici locali e alcuni generali;

**Classe B:** studi sulla riproduzione animale non hanno dimostrato un rischio fetale, ma non sono disponibili studi controllati in donne in gravidanza; studi sugli animali hanno mostrato un effetto avverso che non è stato confermato da studi controllati in donne gravide al primo trimestre (non vi è evidenza di rischio nei trimestri successivi);

**Classe C:** studi su animali hanno rilevato effetti avversi sul feto (teratogeni, embriotossici); non ci sono studi controllati in donne gravide oppure non sono stati convalidati studi nelle donne e negli animali. I farmaci possono essere dati solo se il beneficio potenziale giustifica il rischio potenziale per il feto;

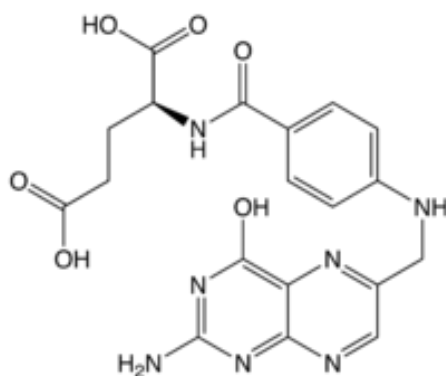
**Classe D:** studi hanno evidenziato il rischio fetale umano, ma i benefici derivanti dall'uso nelle donne gravide potrebbero essere accettabili nonostante il rischio;

**Classe X:** studi in animali o esseri umani hanno dimostrato l'insorgere di anomalie fetali o vi è l'evidenza di rischio fetale basato sull'esperienza umana e il rischio dell'utilizzo in gravidanza è chiaramente prevalente rispetto a qualsiasi possibile beneficio. Il farmaco è controindicato in donne in gravidanza e in età fertile (U.S. Food And Drug Administration, 2003).

Sulla base di questa classificazione e dei dati delle ricerche scientifiche sino ad oggi realizzate è possibile distinguere i vari prodotti farmaceutici in “consentiti”, “con effetti sul feto ma non teratogeni”, “con effetto teratogeno” e in “farmaci ritirati dal commercio per l’eccessivo effetto teratogeno”.

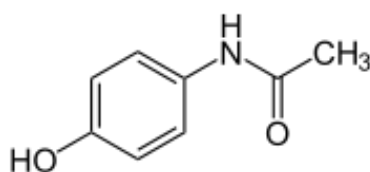
## 7.1 Farmaci Consentiti

**Vitamina B9** (acido folico): consigliato sia nel periodo preconcezionale che nei primi mesi di gravidanza per ridurre i rischi di difetti del tubo neurale;



ACIDO FOLICO

**paracetamolo**: (farmaco con azione analgesica e antipiretica), i dati disponibili in campo umano, su ampi campioni di donne trattate nel 1° e nel 2° trimestre di gravidanza con questa sostanza, non hanno ad oggi evidenziato un aumento di anomalie congenite nei nati esposti rispetto all’atteso, in quanto l’attività del citocromo P450 (enzima che si occupa del metabolismo) è presente nel fegato alla 18-23<sup>a</sup> settimana di gestazione, ciò implica che il potenziale tossico fetale aumenta al crescere dell’età del feto (Tenenbein, 1994);



PARACETAMOLO



***antibatterici***: la maggior parte delle penicilline attraversano bene la placenta, eccetto piperacillina e sulbenacillina. I farmaci con basso legame alle proteine, l'ampicillina, l'amoxicillina e la meticillina, penetrano bene e raggiungono concentrazioni nel liquido amniotico (Pacifci, 1995). Le penicilline sono antibiotici sicuri durante la gravidanza: grandi studi non hanno descritto effetti embriotossici o fetotossici (Chow, 1985). Eritromicina non ha effetti avversi sul feto nell'utero, ma attraversa la placenta a concentrazioni troppo basse per essere terapeutica dal lato fetale. Il trattamento con eritromicina delle infezioni materne da Mycoplasma determina una riduzione degli aborti e del numero di neonati con basso peso corporeo alla nascita, sottolineando l'importanza di un trattamento adeguato di tali infezioni durante la gravidanza (Briggs, 1994; Chow, 1985). La nitrofurantoina non è stata associata a effetti avversi fetali, il farmaco è sicuro per il trattamento delle infezioni del tratto urinario materno (Briggs, 1994; Gilstrap III, 1992).

## **7.2 Farmaci con sospetti effetti dannosi sul feto ma non teratogeni**

### ***Diuretici***

La gravidanza è accompagnata fisiologicamente da un aumento del volume del plasma. Poiché i diuretici possono ridurre il volume intravascolare e fare diminuire la perfusione placentare, il loro utilizzo in gravidanza deve essere attentamente controllato. Una rassegna che riassume i risultati di 9 sperimentazioni randomizzate di diuretici in gravidanza, condotte su quasi 7000 pazienti, ha dimostrato che i diuretici sono efficaci nel ridurre la preeclampsia. Inoltre la mortalità perinatale non è aumentata quando sono stati somministrati diuretici. L'unico effetto riscontrato è stata l'ipocalemia nelle donne che non ricevevano integrazioni di potassio (Collins et al., 1985). La furosemide attraversa la placenta, e a quanto pare ha un effetto diuretico sul feto nell'utero. Nonostante questo non è stata osservata un'alterazione del

volume del liquido amniotico (Votta et al., 1975). Le tiazidi non sono state associate a malformazioni nell'uomo. La clorotiazide e il clortalidone attraversano la placenta, ma gli effetti avversi fetali sono rari. In resoconti di singoli casi sono state descritte trombocitopenia, iponatriemia e ipotonia del neonato (Briggs, 1994). Benchè i dati sulla sicurezza e sui benefici dei diuretici risparmiatori di potassio e dei diuretici osmotici nell'uomo siano limitati, è improbabile che qualcuno di questi farmaci sia associato a malformazioni nell'uomo (Briggs, 1994). Chiaramente l'uso di questi diuretici dovrebbe essere preso in considerazione soltanto se altri mezzi di trattamento non hanno avuto successo e con il controllo del medico prescrittore.

### ***Ansiolitici***

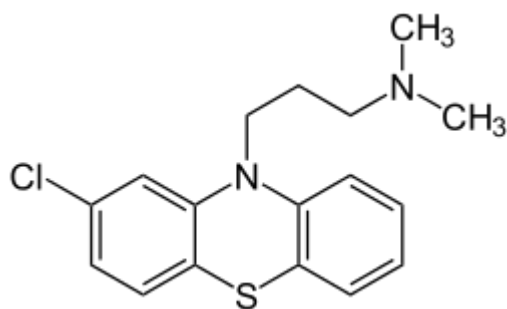
Le benzodiazepine sono farmaci comunemente usati in gravidanza, anche se il loro utilizzo è stato associato a complicanze neonatali. Le benzodiazepine in generale agiscono andando a potenziare l'azione dell'acido  $\gamma$ -amminobutirrico (GABA) che è l'unico neurotrasmettitore ad azione inibitoria del nostro organismo. Si pensa che il sistema GABA-ergico extraneuronale sia presente anche in altri tessuti come i testicoli (Tillakaratne et al., 1992), le ovaie (Erdo et al., 1989; Tillakaratne et al., 1992) e il pancreas (Baekkeskov et al., 1990), dove si ipotizza che abbia un ruolo nello sviluppo embrionale (Varju et al., 2001) e nel normale sviluppo del palato (Hagiwara et al., 2003). In alcuni studi epidemiologici l'uso di benzodiazepine nel primo trimestre di gravidanza è stato associato a schisi oro-facciale (Dolovich et al., 1998), malformazioni cardiovascolari (Czezeil et al., 2004) e atresia del tratto gastrointestinale (Norstedt Wikner et al., 2007), ma altri studi non hanno confermato l'insorgenza di questi difetti (Rosenberg et al., 1983; Ornoy et al., 1998; Lin et al., 2004). Nonostante siano necessari grandi studi di coorte prospettici per eliminare le incertezze restanti, si può concludere che l'esposizione alle

benzodiazepine durante la gravidanza non è associata a un numero clinicamente importante di malformazioni maggiori.

### *Antidepressivi*

La depressione maggiore e in genere la sindrome depressiva, interessano circa il 10% delle donne in stato di gravidanza (ACOG 1993) e possono comportare ritardo nella crescita intrauterina, basso peso alla nascita (< 2500 gr), basso APGAR score e bimbi piccoli rispetto all'età gestazionale (< 10th percentile), possono inoltre indurre aborto spontaneo (Sacker et al., 1996; Kinney et al., 1993; Preti et al., 2000). Nonostante l'impossibilità di stabilire una relazione causa-effetto, l'aumento del cortisolo e delle catecolamine, osservato nelle condizioni di stress, potrebbe determinare un incremento delle resistenze vascolari uterine e quindi alterare il flusso placentare (Mulder et al., 2002). Esiste però una chiara correlazione tra maggiore rilascio ormonale da ipotalamo, ipofisi e placenta nelle donne depresse e parto pretermine (Weinstock, 2001). Il rapporto rischio-beneficio del trattamento farmacologico deve essere attentamente valutato tenendo anche presente i rischi connessi ad una patologia non trattata. In altre parole, il medico curante o lo psichiatra dovrebbe valutare sia il possibile rischio di malformazioni e di tossicità neonatale come la sindrome d'astinenza neonatale o problemi neuro-comportamentali a lungo termine, che le gravi conseguenze che possono insorgere se la patologia depressiva non viene adeguatamente trattata. Il recente studio di Cohen (Cohen et al., 2006) ha chiaramente evidenziato come la sospensione del trattamento farmacologico aumenti fino a 5 volte il rischio di ricaduta depressiva rispetto alle donne che hanno continuato la terapia. Altri studi hanno segnalato alterazioni comportamentali che sfociano in malnutrizione (Zuckerman et al., 1989), ridotta frequenza di assunzione dell'acido folico, aumento del consumo di alcool e fumo di sigarette (Bonari et

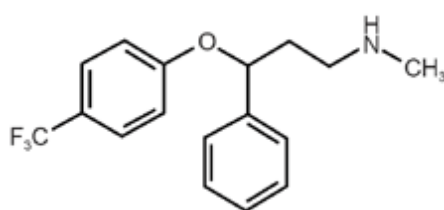
al., 2004) e aumento della tendenza al suicidio (Wisner et al., 2000). Infine, è stato dimostrato che la depressione post-partum si presenta con maggiore incidenza nelle donne che durante la gravidanza erano depresse ma non sono state trattate farmacologicamente (Marcus et al., 2001). I farmaci stabilizzatori dell'umore come litio, carbamazepina ed acido valproico, sono considerati pericolosi in quanto possono aumentare il rischio di malformazioni, mentre i dati di letteratura relativi agli inibitori delle monoamino ossidasi sono troppo pochi per definire una reale stima di rischio. Gli antidepressivi triciclici (Altshuler et al., 2001), gli inibitori del reuptake della serotonina (SSRI) (Hallberg and Sjoblom, 2005; Kulin et al., 1998) e gli antidepressivi cosiddetti atipici quali venlafaxina, mianserina, mirtazapina, trazodone (Yaris et al., 2004), si sono dimostrati abbastanza sicuri, poichè finora non sono stati associati ad un incremento del rischio di teratogenicità (McElhatton et al., 1996; Kalra et al., 2005). Dalla letteratura emerge che depressione e trattamento appropriato sono associati non tanto ad un aumento del rischio di malformazioni congenite, quanto invece alla possibilità di comparsa di sofferenza fetale cronica o aborto, nonché complicanze quali la sindrome d'astinenza neonatale. Quest'ultima in particolare, è stata segnalata nel caso di uso cronico durante il terzo trimestre di gravidanza e soprattutto durante le ultime settimane. La sindrome di astinenza neonatale si manifesta con irritabilità, ipotonia o ipertonia, sonnolenza, problemi di suzione, ipoglicemia fino a distress respiratorio (Laine et al., 2003; Jaiswal et al., 2003). Questi sintomi normalmente si manifestano entro i primi giorni di vita neonatale e generalmente scompaiono spontaneamente dai 5 giorni alle 6 settimane; talvolta la gravità è tale da richiedere trattamento farmacologico che dipende dai protocolli utilizzati (per esempio, clorpromazina).



CLORPROMAZINA

La frequenza di tale complicanza è diversa a seconda dello studio e varia tra il 22% (Costei et al., 2002) ed il 31.5% (Chambers et al., 1996). Studi pre-clinici condotti nell'animale indicano che l'utilizzo di dosi terapeutiche di antidepressivi SSRI non si associa ad un significativo incremento del rischio di malformazioni. In particolare:

- con Citalopram sono state segnalate malformazioni cardiovascolari e anomalie scheletriche in ratti trattati con dosi di 18 volte superiori alla massima dose raccomandata (MRD) (Briggs et al., 2002);
- con Fluoxetina non è stata riportata nessuna malformazione in ratti e conigli trattati con dosi fino a 10 volte l'MRD (Byrd et al., 1989; Briggs et al., 2002);

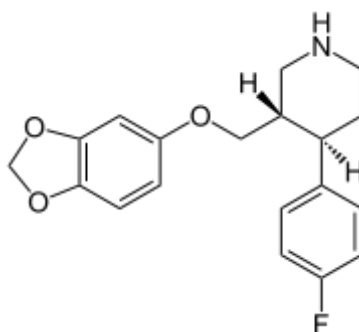


FLUOXETINA

- con Fluvoxamina non è stata riportata nessuna malformazione in ratti e conigli trattati con dosi fino a 2 volte l' MRD (Briggs et al., 2002);
- con Sertralina non è stata riportata nessuna malformazione in ratti e conigli trattati con dosi fino a 4 volte l'MRD; è stato segnalato un certo ritardo nella

calcificazione dello scheletro a dosi che determinavano anche tossicità materna (Davies and Kluwe, 1998);

- con Paroxetina non è stata riportata nessuna malformazione in ratti e conigli trattati rispettivamente con dosi fino a 9 e 2 volte superiori l'MRD (Baldwin et al., 1989).



PAROXETINA

### ***Vaccini***

Il vaccino contro l'influenza stagionale, disponibile dagli anni sessanta, ha dimostrato un buon profilo di sicurezza nella popolazione generale, mentre per quello che riguarda la gravidanza i dati derivano da studi di farmacovigilanza post-marketing (Demicheli et al., 2014), in quanto le donne in gravidanza sono escluse dagli studi clinici condotti per ottenere l'autorizzazione alla commercializzazione. Anche se la vaccinazione nelle donne gravide è raccomandata dall' Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) dal 2005 (World Health Organization, 2005), l'utilizzazione del vaccino durante la gravidanza è limitata per la preoccupazione circa i potenziali effetti sullo sviluppo fetale e sui possibili effetti teratogeni (Bednarczyk et., 2012), nonostante studi epidemiologici non abbiano dimostrato un aumento del rischio o di complicanze per la madre e per il feto (Tamma et al., 2009). La recente influenza pandemica del 2009 sostenuta dal virus A/H1N1 ha portato ad effettuare diversi studi volti a valutare l'associazione tra la somministrazione

del vaccino tra il 2° e 3° trimestre di gravidanza e l'insorgenza di eventi avversi materni e fetali. Uno studio di coorte retrospettivo è stato condotto in 4 regioni italiane (Piemonte, Friuli Venezia Giulia, Lazio e Puglia) su 100,332 donne gravide che tra il 2009 e il 2010 erano state potenzialmente esposte al vaccino anti influenzale A/H1N1 nel periodo suddetto. Questi studi non hanno dimostrato un aumento statisticamente significativo di eventi avversi nella madre e nel feto dopo somministrazione del vaccino, ma sono state riscontrate delle malformazioni congenite a carico degli arti nei primi sei mesi di vita nei neonati nati da madri precedentemente esposte al vaccino. Due dei quattro nati da madri esposte hanno ricevuto diagnosi di polidattilia della mano, uno di polidattilia del piede e uno di sindattilia multipla in vari siti. Ulteriori studi, progettati appositamente per questo scopo, sono stati necessari per valutare se questi risultati sono dovuti al caso o a differenze talmente irrisorie da non essere statisticamente significative. Altri due studi di coorte sono stati condotti in Italia per valutare la sicurezza del vaccino anti influenza pandemica utilizzando un disegno di studio simile. Il primo in Emilia Romagna, condotto nella popolazione generale, non ha dimostrato associazione tra persone vaccinate e eventi avversi dopo 6 settimane e dopo 7-11 mesi dalla vaccinazione (Moro et al., 2013). Il secondo studio, condotto in Lombardia tra donne in gravidanza, ha sostenuto la conclusione circa la sicurezza della vaccinazione (Trotta et al., 2014). Questi studi, in particolare, hanno anche investigato sulle malformazioni congenite degli arti senza trovare un aumento del rischio associato alla vaccinazione. Tuttavia una associazione significativa è stata riportata per difetti congeniti cardiaci, che è coerente con i risultati ottenuti da studi in Italia, nei Paesi Bassi e in Argentina (Heikkinen et al., 2012). Altri studi sono stati condotti in differenti paesi per valutare la sicurezza del vaccino anti virus A/H1N1. In Norvegia, nessuno dei risultati negativi analizzati nello studio di coorte retrospettivo (morte fetale dopo 12 settimane di gestazione, parto pretermine, basso peso alla nascita) sono stati associati a vaccinazione tra il 2°

e il 3° trimestre di gravidanza (Haberg et al., 2013). Due studi condotti in Danimarca non hanno dimostrato differenze nel rischio di aborto spontaneo, parto pretermine, basso peso alla nascita, basso peso per età gestazionale e maggiori difetti tra le donne vaccinate e quelle non vaccinate (Pasternak et al., 2012). In contrasto, una riduzione del rischio di natimortalità (morte fetale dopo 22 settimane di gestazione) è stato riportato per le donne vaccinate; risultati simili sono stati ottenuti anche da studi condotti in altri paesi del mondo. Da questa meta-analisi, emerge quindi che la vaccinazione delle donne gravide tra il 2° e il 3° trimestre di gravidanza non è associato ad un aumento del rischio di difetti alla nascita.

### **7.3 Farmaci con effetti teratogeni**

#### ***Antiepilettici***

L'utilizzo dei farmaci antiepilettici (AED) durante la gravidanza, è stato considerato come la causa di potenziali effetti collaterali nel feto dal 1970, in quanto gli antiepilettici sono una classe di farmaci che hanno dimostrato di causare malformazioni congenite maggiori (MCM) (Meador et al., 2008; Harden et al., 2009), e effetti negativi sullo sviluppo cognitivo dopo esposizione prenatale (Meador et al., 2009). Anche se alcuni studi hanno ipotizzato che la patologia in sé abbia un ruolo importante nell'insorgenza delle anomalie fetali (Meadow, 1968; Laine-Cessac et al., 1995; Crawford, 1997), recenti scoperte hanno suggerito che la principale causa delle malformazioni è riconducibile al trattamento con farmaci antiepilettici (Perucca, 2005; Bromfield et al., 2008; Veiby et al., 2009) ed in particolare ai farmaci di vecchia generazione come Fenobarbital, Fenitoina, Carbamazepina e acido valproico. I potenziali effetti avversi fetali includono ritardo nella crescita intrauterina, dismorfismo, malformazioni congenite maggiori e ritardo nello sviluppo cognitivo postnatale. Anche se è evidente che la maggior parte delle donne che soffrono di epilessia e che vengono trattate con farmaci antiepilettici



durante la gravidanza hanno dato alla luce bambini perfettamente sani, l'elevato potenziale teratogeno è una delle maggiori preoccupazioni tra le donne con epilessia in età fertile. A differenza di altri farmaci, il trattamento con antiepilettici non può essere sospeso anche in caso di gravidanza pianificata, dato che le convulsioni incontrollate possono essere nocive sia per la madre che per il feto, quindi il rischio associato a convulsioni incontrollate deve essere bilanciato con il rischio teratogeno. Studi osservazionali recenti hanno fornito informazioni sul potenziale teratogeno dei farmaci di vecchia e nuova generazione facilitando l'approccio alla gestione dell'epilessia in gravidanza. La maggior parte degli studi riportano un rischio di malformazioni 2-3 volte superiore tra i figli nati da donne trattate con gli antiepilettici durante la gravidanza rispetto alla popolazione ostetrica normale (Tomson and Battino, 2005; Samren et al., 1999; Olafsson et al., 1998; Kaneko et al., 1999), ed è correlata al numero di farmaci anticonvulsivanti usati, alla dose, al periodo di gravidanza e a fattori genetici:

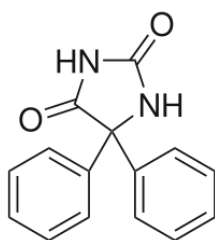
- aumenta con il numero dei farmaci: 5.5% con due farmaci, 11% con tre, 23% con quattro (Malone and D'Alton, 1997);
  - all'aumentare della dose aumenta il rischio;
  - cruciale è la fase della gravidanza in cui vengono assunti: 21°-28° giorno per difetti del tubo neurale, 35°-70° giorno per labio-palatoschisi, entro il 42° giorno per difetti cardiaci;
  - fattori genetici quali deficit dell'enzima detossificante epossido-idrolasi (Strickler et al., 1985) e aumento di radicali liberi dal metabolismo degli antiepilettici (Wells and Winn, 1996), possono aumentare il rischio di eventi teratogeni.
  - la somministrazione dell'acido folico riduce significativamente il rischio di malformazioni del sistema nervoso centrale (Hernandez-Diaz et al., 2000).
- Non deve essere dimenticato che i farmaci antiepilettici, oltre ad una marcata influenza sul metabolismo dei folati, hanno azione inibitoria verso la vitamina

K che può provocare la comparsa di fenomeni emorragici nel neonato. Indicata è quindi l'integrazione di vitamina K (10 mg e.v. di vitamina K1) nelle ultime settimane di gravidanza oppure all'inizio del travaglio (Bruno and Harden, 2002). Tuttavia, una recente meta-analisi suggerisce che il tasso di malformazione tra i figli delle donne con epilessia non trattata è simile a quello del gruppo di controllo (donne che non presentano epilessia). Questi dati confermano che il trattamento con i farmaci antiepilettici è la principale causa di un aumento del rischio di eventi avversi (Fried et al., 2004). La politerapia con AED è in genere associata ad un aumento del rischio di malformazioni rispetto alla monoterapia (Samren et al., 1997; Kaaja et al., 2003; Artama et al., 2005), e differenti combinazioni di farmaci possono variare il potenziale teratogeno. Alcune combinazioni sono state associate a tassi particolarmente elevati di malformazioni, ad esempio la combinazione tra carbamazepina, fenitoina e acido valproico (Lindhout et al., 1984) e la combinazione tra acido valproico e lamotrigina. Il registro interazionale di Lamotrigina in gravidanza riporta malformazioni maggiori nel 12,5% dei neonati esposti a questa combinazione rispetto al 2,9% di lamotrigina in monoterapia (Cunnington and Tennis, 2005). Morrow et al invece riportano un tasso di malformazioni pari al 9,6% per quello che riguarda la combinazione tra lamotrigina e acido valproico rispetto al 3,6% di lamotrigina in monoterapia e al 6,2% di acido valproico in monoterapia (Morrow et al., 2006). Per quello che riguarda i difetti alla nascita, l'uso di farmaci diversi porta a difetti diversi: i difetti cardiaci sembrano dominanti tra i bambini esposti a barbiturici e in qualche misura a fenitoina e carbamazepina, mentre difetti del tubo neurale e ipospadia sono più comuni nei bambini esposti nel periodo prenatale ad acido valproico ed in particolare l'associazione tra i difetti del tubo neurale e acido valproico è stimato tra l'1 e il 2% (Robert et al., 1986). L'acido valproico è stato associato anche a anomalie scheletriche (Jager-Roman et al., 1986). Un aumento del rischio di difetti del tubo neurale dello 0,5-1% è stato riportato dopo esposizione prenatale a

carbamazepina (Kallen, 1994). Lamotrigina è stata invece associata ad un aumento significativo di schisi oro-facciale.

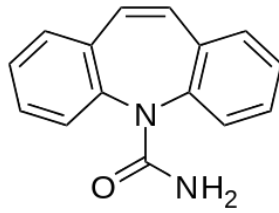
**Studi epidemiologici** - Segnalazioni di malformazioni indotte da antiepilettici sono molto numerose in letteratura e riguardano sia la classe in generale che i singoli farmaci.

**Fenitoina** – Può provocare la comparsa di un particolare fenotipo denominato sindrome fetale da difenilidantoina caratterizzato da malformazioni oro-facciali, labiopalatoschisi, malformazioni cardiache, ipoplasia delle falangi distali e delle unghie, ritardo nello sviluppo intellettuale. Circa il 10% di neonati esposti durante la gravidanza a fenitoina (Adams et al., 1990), o ad altri anti-convulsivanti (Holmes et al., 2001) presentano questa sindrome tipica.



FENITOINA

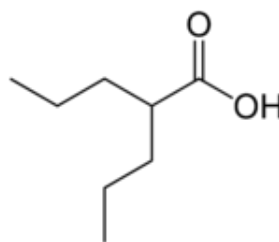
**Carbamazepina** – Il rischio di malformazioni maggiori è dell'ordine del 5.7% (Kaneko et al., 1999), mentre quello per la spina bifida è compreso tra lo 0.5 e l'1% (Rosa, 1991). Altre alterazioni fetali, che possono presentarsi anche con una frequenza del 20%, sono microcefalia e altri difetti craniofacciali (11%), sofferenza fetale cronica (IUGR), ipoplasia delle unghie, anomalie cardiache e ritardo dello sviluppo psicomotorio (Iqbal et al., 2001). E' stato proposto di definire questo quadro caratteristico come sindrome fetale da carbamazepina (Jones et al., 1989; Ornoy and Cohen, 1996).



CARBAMAZEPINA

**Oxcarbamazepina** - Pochi e non definitivi studi epidemiologici sono stati pubblicati per questo farmaco (Meischenguiser et al., 2004; Montouris, 2005), il suo utilizzo non sembra ricollegarsi a manifestazioni negative ma sono sicuramente necessari ulteriori prove.

**Acido valproico** - Il rischio di malformazioni è di circa 5 volte (11%) superiore alla norma (Kaneko et al., 1999). Può indurre spina bifida in circa 1-5% dei neonati esposti (Lindhout and Meinardi, 1984), rispetto ad un'incidenza dello 0.03% rilevabile nella popolazione normale (Omtzigt et al., 1992). Significativo, fino al 70% dei casi, il rischio di anomalie scheletriche e degli arti, sofferenza fetale cronica e ritardo dello sviluppo (Ardinger et al., 1988; Kozma, 2001; Schorry et al., 2005). Anche in questo caso è stato proposto di definire una sindrome fetale da acido valproico (DiLiberti et al., 1984) caratterizzata da microcefalia, ipoplasia dell'emifaccia, naso corto, labbra inferiori e superiori sottili, sviluppo ritardato; più recentemente a questo quadro sono state associate manifestazioni autistiche ed altri difetti cognitivi (Williams et al., 2001).

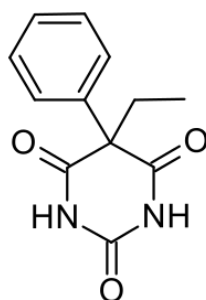


ACIDO VALPROICO

**Trimetadione** – La Sindrome fetale da trimetadione è caratterizzata da ritardo dell'accrescimento, sopracciglia a “V”, bassa inserzione delle orecchie, palato arcuato, irregolarità dei denti, possibile aumento di microcefalia e malformazioni cardiache (Rosen and Lightner, 1978).

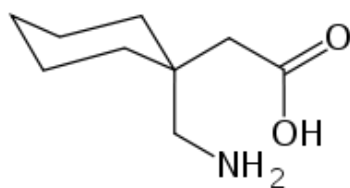
**Primidone** - Diversi studi epidemiologici segnalano un aumento del rischio di malformazioni, soprattutto labio-palatoschisi, con frequenza che varia tra il 3-9% (Samren et al., 1997; Canger et al., 1999; Samren et al., 1999) ed il 13-14% (Kaneko et al., 1999). La sindrome fetale da primidone è caratterizzata da difetti cardiaci, ipoplasia delle unghie, irsutismo della fronte, philtrum lungo, ritardato sviluppo mentale (Golabi et al., 1985)

**Fenobarbital** – In monoterapia sembra essere responsabile del 10-20% delle malformazioni, per lo più palatoschisi, ipoplasia dell'emifaccia, difetti cardiaci (Holmes et al., 2001; Arpino et al., 2000). E' stata descritta la sindrome di dismorfismo facciale, anche se non si ritiene debba essere classificata come una sindrome separata, in quanto descritta anche per esposizione prenatale a fenitoina ed etanolo (Seip, 1976).



FENOBARBITAL

**Gabapentin** - Valutato in pochi studi epidemiologici. In associazioni con la carbamazepina, è stato descritto un caso di oloprosencefalia ciclopica (Rosa, 1995). Da segnalare tuttavia che i primi risultati del “Gabapentin Pregnancy Registry” indicano un non significativo rischio di teratogenesi (Montouris, 2003).



GABAPENTIN

**Topiramato** – Recenti studi hanno descritto la possibile comparsa di malformazioni (Vila Ceren et al., 2005), anche se non è stata confermata la correlazione con l'ipospadia osservata da altri autori (Morrell, 1996). Dalla sua biotrasformazione non induce produzione di metaboliti epossidici, che, nel caso di acido valproico, carbamazepina e fenitoina, sembrano essere direttamente associati all'aumentato rischio di malformazioni. Questo farmaco potrebbe quindi essere caratterizzato da basso rischio di teratogenicità (Morrell, 1996).

**Lamotrigina** - Gli studi di Cunnington & Tennis, (Tennis and Eldridge, 2002; Cunnington and Tennis, 2005) riportano un basso rischio (2.9%) di difetti maggiori nelle pazienti in monoterapia con la lamotrigina, in netto contrasto con quanto segnalato nel caso di cotrattamento con altri antiepilettici: 5.9% (International Lamotrigine Pregnancy Registry, 2004). Dati analoghi sono riportati da altri studi effettuati nel Regno Unito (Morrow et al., 2006) e in Danimarca (Sabers et al., 2004): 2.1% di malformazioni, mentre lo studio condotto in Australia non ha evidenziato alcuna malformazione (Vajda et al., 2006). Recentemente è stato pubblicato un report che segnala rischio di palatoschisi nella prole di pazienti in monoterapia con lamotrigina e che analizza globalmente l'impatto di embriotossicità di questo farmaco: il rischio complessivo di malformazioni risulta del 2.7% rispetto all'1.6% del gruppo di controllo, ma l'incidenza specifica di palatoschisi era dell'ordine di 8.9% rispetto allo 0.16% del gruppo di controllo (Holmes et al., 2006).

## Tabella riassuntiva farmaci antiepilettici

<i>FARMACI</i>	<i>EFFETTI TERATOGENI</i>
<i>Fenitoina</i>	Sindrome fetale da difenilidantoina: malformazioni orofacciali, labio-palatoschisi, malformazioni cardiache, ipoplasia delle falangi distali e delle unghie, ritardo nello sviluppo intellettuale;
<i>Carbamazepina</i>	Sindrome fetale da carbamazepina: microcefalia e difetti cranio facciali, sofferenza fetale cronica, ipoplasia delle unghie, anomalie cardiache e ritardo nello sviluppo psicomotorio;
<i>Acido valproico</i>	Spina bifida, anomalie scheletriche e degli arti, sofferenza fetale cronica, ritardo dello sviluppo. Sindrome fetale da acido valproico caratterizzata da: microcefalia, ipoplasia dell'emifaccia, naso corto, labbra inferiori e superiori sottili, sviluppo ritardato e manifestazioni autistiche;
<i>Trimetadione</i>	Sindrome fetale da trimetadione: ritardo dell'accrescimento, sopracciglia a "V", bassa inserzione delle orecchie, palato arcuato, irregolarità dei denti, possibile aumento di microcefalia e malformazioni cardiache;
<i>Primidone</i>	Labio-schisi e sindrome fetale da primidone caratterizzata da: difetti cardiaci, ipoplasia delle unghie, irsutismo della fronte, philtrum lungo, ritardato sviluppo mentale;
<i>Fenobarbital</i>	Palatoschisi, ipoplasia dell'emifaccia, difetti cardiaci;
<i>Gabapentin</i>	Oloprosencefalia ciclopica;
<i>Lamotrigina</i>	Palatoschisi;

### *Vitamina A e retinoidi*

Il potere teratogeno della vitamina A (retinolo) è ben noto da più di cinquant'anni (Cohlan, 1954). Tali effetti comprendono malformazioni del viso, degli arti, del cuore, del sistema nervoso centrale e dello scheletro. Analoghe malformazioni sono state segnalate nel topo (Kochhar, 1967) e nell'hamster (Shenefelt, 1972) dopo somministrazione di acido retinoico. Anomalie congenite possono essere la conseguenza di un trattamento orale con 7.5-12 mg/die di retinolo durante il primo trimestre di gravidanza (Bernhardt and Dorsey, 1974). Nei primi mesi del 1982, il 13-*cis*-acido retinico, derivato

della vitamina A, è stato ampiamente usato per il trattamento dell'acne cistica, nonostante le ripetute segnalazioni della pericolosità in gravidanza. Purtroppo dall'anno successivo la letteratura riporta numerose segnalazioni di malformazioni a carico di vari organi: orecchie, cuore, cervello e timo (Rosa, 1983; Lammer et al., 1985). L'embriopatia da acido retinoico o la sindrome fetale da retinoidi sono caratterizzate da un insieme di malformazioni a carico del sistema nervoso centrale, del sistema cardiovascolare, difetti craniofacciali e del timo. Probabilmente il meccanismo alla base dell'effetto teratogeno è una iniziale interruzione della differenziazione e migrazione delle cellule della cresta neurale (Lammer et al., 1985):

- *difetti del sistema nervoso centrale*: idrocefalo (idrocefalo comunicante, oloprosencefalia, ostruzione del 4° ventricolo), microcefalia, ipoplasia o agenesia del verme cerebellare, megacisterna magna, agenesia della corteccia cerebellare, calcificazioni, cecità corticale, ipoplasia nervo ottico;

- *difetti del sistema cardio-vascolare*: soprattutto di tipo cono-troncali (trasposizione dei grossi vasi, tetralogia di Fallot, tronco arterioso comune, difetti setto ventricolare, ventricolo destro a doppia uscita) e ipoplasia arco aortico;

- *difetti craniofacciali*: riguardano soprattutto le orecchie (anotia o microtia) e le ossa del cranio (micrognatia, suture parietali accessorie, palatoschisi, asimmetria facciale, dismorfismi facciali);

- *difetti a carico del timo*: ectopia, ipoplasia o aplasia con immunodeficienza

Sono state segnalate anche altre malformazioni, quali difetti del tubo neurale (spina bifida, anencefalia, encefalocele); muscolo-scheletrici e ipo-agenesia degli arti, difetti urogenitali, gastrointestinali, ipoplasia polmonare e anomalie della milza (Rothman et al., 1995). Tipo e incidenza delle malformazioni dipendono dalla dose, dall'epoca gestazionale e dalla sensibilità dell'animale, molti degli effetti teratogeni osservati sono analoghi a quelli riportati dagli studi epidemiologici (Shenefelt, 1972) e riguardano i seguenti organi ed apparati:



- *encefalo*: anencefalia;
- *midollo spinale*: spina bifida;
- *faccia*: palatoschisi, labioschisi, micrognatia;
- *occhio*: microftalmia;
- *orecchio*: alterazione padiglione auricolare, orecchio esterno, medio e interno;
- *denti*;
- *ghiandole salivari*;
- *cuore*: difetti setto ventricolare;
- *polmoni*;
- *apparato gastrointestinale*: onfalocele, ano imperforato;
- *fegato e cistifellea*;
- *sistema urogenitale*: agenesia renale, idronefrosi, rene policistico;
- *ghiandole* (timo, ipofisi, tiroide);
- *scheletro*: alterazioni cranio, vertebre, coste; alterazioni
- *arti*: focomelia, malformazioni digitali.

Anomalie del comportamento sono state evidenziate in ratti fenotipicamente normali dopo trattamento con dosi di retinolo superiori a 1500 volte l'RDA (Mooney et al., 1981). Altri autori hanno dimostrato tali alterazioni in età adulta, dopo somministrazione di dosi di 90000 UI durante il 17° e 18° giorno della gestazione, nonostante l'apparente risoluzione del danno citologico neuronale (Vacca and Hutchings, 1977).

## Tabella riassuntiva retinoidi

<b><i>DIFETTI</i></b>	<b><i>MALFORMAZIONI</i></b>
<i>Difetti del sistema nervoso centrale</i>	Idrocefalo, microcefalia, ipoplasia o agenesia del verme cerebellare, megacisterna magna, agenesia della corteccia cerebellare, calcificazioni, cecità corticale, ipoplasia del nervo ottico;
<i>Difetti del sistema cardio-vascolare</i>	Tipo cono-troncali: trasposizione dei grossi vasi, tetralogia di fallot, tronco arterioso comune, difetti setto ventricolare, ventricolo destro a doppia uscita e ipoplasia arco aortico;
<i>Difetti cranio facciali</i>	Soprattutto a carico delle orecchie: anotia o microtia e a carico delle ossa del cranio: micrognatia, palatoschisi, asimmetria facciale, dismorfismi facciali;
<i>Difetti a carico del timo</i>	Ectopia, ipoplasia, difetti del tubo neurale, difetti muscolo-scheletrici e ipoagenesia degli arti, difetti urogenitali, gastrointestinali, ipoplasia polmonare e anomalie della milza.

### ***Anticoagulanti cumarinici***

La gravidanza è considerata uno stato di ipercoagulabilità, in quanto il rischio di trombosi è significativamente più alto, a causa dell'aumento della capacità venosa e della pressione delle vene degli arti inferiori che determina stasi ematica. La tromboembolia venosa è la complicanza maggiore che si riscontra con un'incidenza di circa 1 su 1000 (Graeves, 1993), e ciò porta quindi all'utilizzo di anticoagulanti per prevenire questa patologia. L'impiego dei cumarinici durante il primo trimestre di gravidanza può causare la sindrome fetale da warfarin e la maggior parte dei segni clinici sono ipoplasia nasale che può causare distress respiratorio neonatale dovuto a ostruzione delle vie aeree

superiori e condrodistrofia calcificante congenita (malattia di Conradi-Huenermann, “malattia delle epifisi punteggiate) visibile ai raggi x (tabella 2.1). In circa il 50 % dei casi con sindrome da Warfarin si può avere ipoplasia delle estremità con accorciamento delle dita. Il periodo critico per l'esposizione fetale sembra essere compreso tra 6 e 9 settimane di gestazione (Hall et al., 1980), in quanto, il trattamento con Warfarin durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza non ha dimostrato l'insorgenza della sindrome (Iturbe-Alessio et al., 1986). I derivati cumarinici usati durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza sono stati associati a difetti del SNC, microcefalia, idrocefalo, ritardo mentale e atrofia ottica, causati molto probabilmente da sanguinamento fetale e da successiva cicatrizzazione (Shoul and Hall, 1977), anche se l'incidenza di effetti fetali avversi associati all'uso di Warfarin durante questo periodo sembra essere molto bassa. I cumarinici devono quindi essere evitati dalla 6<sup>a</sup> alla 12<sup>a</sup> settimana di gestazione e nelle 2 settimane che precedono il parto per evitare il sanguinamento fetale o materno durante il travaglio. In questo periodo i cumarinici dovrebbero essere sostituiti con le eparine, che per le loro dimensioni non attraversano la placenta (Flessa et al., 1965).

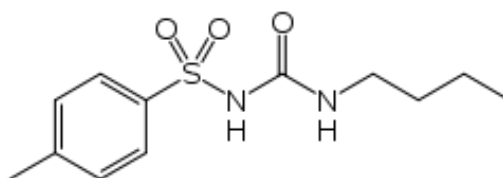
### ***Ipoglicemizzanti orali***

Il diabete mellito è un'alterazione metabolica conseguente ad un calo di attività dell'insulina. In particolare, il diabete può essere dovuto ad una ridotta disponibilità di questo ormone, ad un impedimento alla sua normale azione oppure ad una combinazione di questi due fattori. Una caratteristica sempre presente nel diabete mellito è l'iperglicemia. Ci sono 2 tipi di diabete mellito: il primo è quello giovanile caratterizzato dalla mancanza di insulina e comunemente noto come TIPO 1 (insulino-dipendente), e l'altro noto come diabete mellito non insulino-dipendente (NIDDM) di TIPO 2, che insorge normalmente in età adulta e costituisce circa il 90% di tutti i diabete. Negli

ultimi anni si è registrato un aumento mondiale in termini di incidenza di diabete mellito di tipo 2, e ciò sembra dovuto allo stile di vita sedentario e alle abitudini alimentari. Gli effetti negativi indotti dalla patologia sono molti e noti da decenni, ma ad oggi diversi studi hanno dimostrato anche gli effetti teratogeni del diabete nell'uomo (Allen et al., 2007; Corrigan et al., 2009). In particolare, l'iperglicemia materna, che è la causa principale di iperinsulinemia fetale, è notoriamente associata in gravidanza ad esiti avversi, che comprendono sia malformazioni congenite, macrosomia, pre-eclampsia, parto pretermine e parto cesareo (Schaefer.Graf et al., 2000; Sheffield et al., 2002; Lucas, 2001; Cundy et al., 2002). Un adeguato controllo della glicemia durante la gravidanza comporta una riduzione del rischio di esiti avversi (Langer et al., 1994). L'uso di ipoglicemizzanti orali per il trattamento sia del diabete di tipo 1 che 2 in gravidanza è di norma sempre stato poco raccomandato a causa degli eventi avversi osservati sia nell'uomo che negli animali (Denno and Sadler, 1994; Kemball et al., 1970; Piacquadio et al., 1991). Gli eventi osservati sono stati:

- ipoglicemia neonatale
- policitemia
- difetti del tubo neurale
- iperbilirubinemia

Tolbutamide è tra i farmaci anti-diabetici orali, appartenete alla classe delle sulfaniluree, più comunemente utilizzato e indicato come coadiuvante per l'abbassamento della glicemia in pazienti con diabete mellito non insulino-dipendente, la cui iperglicemia non può essere controllata con la sola dieta.



TOLBUTAMIDE

Alcuni casi di malformazioni congenite e morte pre-natale sono state riportate negli anni sessanta per l'esposizione a sulfaniluree (Larsson and Sterky, 1960; Schiff et al., 1970; Soler et al., 1976), ma la natura isolata di questi eventi ha reso difficile la comprensione dei rischi e diversi studi non hanno dimostrato un'associazione tra assunzione di tolbutamide e malformazioni congenite. (Dolger et al., 1969; Malins et al., 1964; Notelovitz, 1971). Recenti studi prospettici hanno dimostrato invece un aumento del tasso di malformazioni congenite nei figli di donne diabetiche trattate durante la gravidanza con ipoglicemizzanti orali rispetto a chi assumeva insulina (Smoak, 1992). Il maggiore effetto della terapia con sulfaniluree è il rischio di grave ipoglicemia (Ferner and Neil, 1988), che ha già dimostrato di produrre malformazioni congenite negli embrioni di topi esposti in vivo e in vitro al farmaco durante l'organogenesi. Tolbutamide e altre sulfaniluree non sono quindi raccomandate per il trattamento del diabete nelle donne in gravidanza per il rischio di ipoglicemia neonatale e effetti teratogeni nei modelli animali. (Belisle and Long, 1976; McColl et al., 1967; Smithberg and Runner, 1963). In uno studio recente è stato dimostrato che l'esposizione animale a tolbutamide causa malformazioni congenite maggiori nel periodo dell'organogenesi e ciò sembra dovuto a eccessive concentrazioni di farmaco che possono alterare il normale processo di morte cellulare (apoptosi) a livello dei tessuti embrionali. Al contrario, a piccole concentrazioni gli effetti non si riscontrano (Dong et al., 2010). Tutti i risultati ottenuti sono dose-dipendenti, e un aumento della morte

cellulare nel tessuto embrionale può essere correlato ad un aumento del rischio di malformazioni congenite. I risultati dello studio suggeriscono che l'apoptosi possa essere coinvolta nella mediazione degli effetti teratogeni di tolbutamide in vitro. Ulteriori ricerche sono comunque necessarie per comprendere al meglio questo meccanismo.

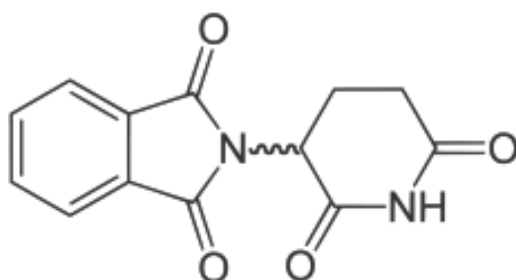
### *Antineoplastici*

Il cancro è un'evento raro, ma grave, durante la gravidanza. Benchè siano disponibili differenti gruppi di chemioterapici, essi sono tutti attivi nell'inibire l'accrescimento e la divisione cellulare, processi che sono assolutamente essenziali per l'embrione o il feto. Pressochè tutti i chemioterapici attraversano la placenta in notevoli concentrazioni, raggiungendo così l'embrione o il feto; quindi la terapia pone il dilemma che il trattamento ottimale della madre possa compromettere il benessere del feto (Koren et al.,1990). Per fortuna l'incidenza degli effetti avversi fetali è molto più bassa di quanto ci si attenderebbe sulla base dei meccanismi d'azione di questi farmaci. Circa il 10-17% dei feti esposti a farmaci citotossici durante il primo trimestre presenta malformazioni maggiori (Koren et al.,1990). Non sono stati identificati difetti strutturali maggiori quando la chemioterapia è stata iniziata dopo il termine del primo trimestre (cioè quando l'organogenesi è completata). Però la chemioterapia può avere un effetto avverso sullo sviluppo continuo dell'encefalo. Altri possibili eventi avversi della chemioterapia durante la gravidanza sono l'aborto spontaneo, la tossicità per gli organi, il parto prematuro e il ritardo dell'accrescimento (Doll et al., 1989).

## **7.4 Farmaci altamente teratogeni non più in commercio**

### ***Talidomide***

La talidomide è un farmaco che è stato ampiamente usato tra la fine degli anni cinquanta e i primissimi anni sessanta per il trattamento della nausea nelle donne in gravidanza, oltre che per le sue proprietà come sedativo-ipnotico. Dopo soli pochi anni dalla sua introduzione nei mercati di Australia, Giappone e Europa, risultò chiara l'associazione tra l'uso di questa molecola durante la gestazione e l'aumentata frequenza di malformazioni alla nascita. A causa dei circa 10000 casi di focomelia e amelia riportati, la talidomide venne tolta dal commercio, e in seguito vennero attribuite al trattamento una più vasta gamma di anomalie congenite (cardiopatía, malformazioni di occhio e orecchio interno e esterno). I meccanismi proposti dal 1966 al 2003 includono l'acilazione di macromolecole, alterazione della sintesi di citochine e acido ascorbico, antagonismo dei folati, inibizione della sintesi e ossidazione del DNA, interferenza con il metabolismo del glutammato e down-regulation dei recettori di adesione cellulare. Ricerche più recenti si sono invece concentrate su ipotesi riguardanti l'aumento della produzione dei radicali dell'ossigeno, induzione di stress ossidativo, intercalazione di DNA e l'inibizione dell'angiogenesi (Parman et al., 1999; Stephens et al., 2000; Drucher et al., 2003). Per quello che riguarda gli effetti teratogeni, è molto importante valutare anche il periodo critico di esposizione, in quanto le malformazioni a livello degli arti superiori si riscontrano maggiormente con l'esposizione tra il 22° e il 36° giorno di gestazione, mentre per gli arti inferiori l'intervallo va dal 27° al 34° giorno di gravidanza. Altre alterazioni congenite causate dal farmaco includono difetti del setto interventricolare, malformazioni renali e oculari, sindrome di Duane, ritardo mentale e autismo (Miller and Stromland, 1999; Miller et al., 2009). Una recente pubblicazione, invece, ha messo in luce una correlazione tra neuropatia periferica e il riscontro di polimorfismi di geni coinvolti nella riparazione e nella cascata infiammatoria del sistema nervoso periferico.



TALIDOMIDE

### *La talidomide oggi*

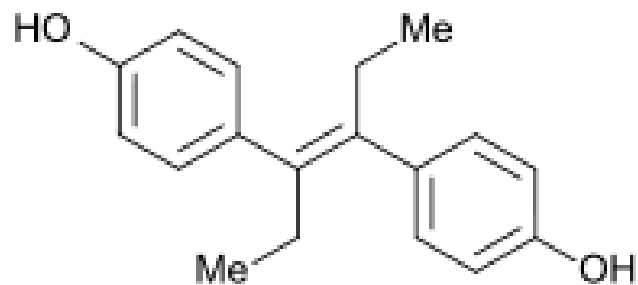
Le proprietà antiinfiammatorie/immunomodulatorie e antiangiogeniche della talidomide rendono questo farmaco un'arma importante ancora oggi nel trattamento della lebbra, di malattie neoplastiche come il mieloma multiplo, della sindrome di Behcet, dell'istiocitosi a cellule di Langerhans, del lupus e dell'eritema nodoso (Calabrese and Fleischer, 2000; Matthews and McCoy; 2003). Nei pazienti affetti da AIDS in stadio avanzato, la talidomide può inibire la sintesi del TNF-alfa che causa la caratteristica sindrome cachettica da HIV (Calabrese and Fleischer, 2000; Matthews and McCoy; 2003). Per queste ragioni, nel 1998, l'FDA ha approvato l'uso di talidomide per il trattamento della lebbra e, subito dopo, anche del mieloma, esclusivamente al di fuori della gravidanza.



### ***Dietilstilbestrolo***

Il Dietilstilbestrolo è una molecola di sintesi estrogeno-simile ampiamente utilizzata dagli anni quaranta agli anni settanta nelle donne gravide per impedire l'aborto, in quanto stimola la sintesi di estrogeni e progesterone nella placenta. Nel 1971 Herbst et al, hanno riportato nel *New England Journal of Medicine* l'associazione tra assunzione di dietilstilbestrolo in gravidanza e l'insorgenza di adenocarcinoma a cellule chiare della vagina nelle figlie 15 o 20 anni più tardi. La prima associazione epidemiologica è stata stabilita tra 8 casi e 8 controlli accoppiati, dai quali è emerso che 7 delle 8 madri erano state esposte durante la gravidanza, ed in particolare prima della 18 settimana di gestazione alla molecola, rispetto a nessuno del gruppo di controllo (Herbst et al., 1971). Questi risultati hanno portato alla conoscenza che gli effetti teratogeni si presentano dopo molti anni dall'esposizione. Oltre a questo grave effetto, altre informazioni sono state raccolte grazie a 3 studi iniziati negli anni settanta con follow-up a lungo termine continuativo di 4653 donne esposte in utero a DES e 1927 controlli non esposti. Sono stati assegnati i rischi per 12 eventi avversi associati all'esposizione a DES, tra cui i rischi cumulativi a 45 anni di età per esiti riproduttivi e a 55 anni per altri esiti e la loro correlazione alla presenza o assenza al basale di modificazioni dell'epitelio vaginale dipendenti dall'esposizione in utero precoce e ad alte dosi di DES. I rischi cumulativi delle donne esposte rispetto a quelle non esposte erano i seguenti : infertilità 33,3% vs 15,5%, aborto spontaneo 50,3% vs 38,6%, parto pre-terminale 53,3% vs 17,8%, interruzione della gravidanza al secondo trimestre 16,4 vs 1,7%, gravidanza ectopica 14,6% vs 2,9% , pre-eclampsia 26,4% vs 13,7%, morte neonatale 8,9% vs 2,6% , menopausa precoce 5,1% vs 1,7%, neoplasia intraepiteliale cervicale di grado 2 o maggiore 6,9% vs 3,4% , cancro al seno a 40 anni di età o più 3,9% vs 2,2%. Per la maggior parte degli esiti i rischi erano più alti nelle donne esposte a DES con modificazioni epiteliali rispetto a quelle senza (Hoover et al., 2011). Per quanto riguarda la prole di

sesso maschile, l'esposizione prenatale del sistema endocrino a estrogeni ha mostrato di provocare ipospadia, criptorchidismo, cisti dell'epididimo, ipogonadismo e diminuzione della spermatogenesi (Mc Mahon et al., 1995; Kim et al., 2004; Christiansen et al., 2008). Per tutti questi effetti il farmaco è stato ritirato dal commercio, in quanto l'esposizione in utero a DES è associata ad alto rischio per tutta la vita di un ampio spettro di esiti avversi.



DIETILSTILBESTROLO

## **8. FARMACI DA BANCO E GRAVIDANZA**

La gravidanza è accompagnata da numerosi cambiamenti fisiologici che possono causare disturbi alla gestante. I più comuni includono nausea, mal di schiena, stipsi e congestione nasale. Per alleviare questi disturbi la donna assume spesso, senza prescrizione medica, i cosiddetti “farmaci da banco”, (Over The Counter, OTC) ossia quella gamma di farmaci per cui non è necessaria l’indicazione di un medico (Conover, 1992). Benchè la maggior parte di questi farmaci siano oggi considerati sicuri per la popolazione generale, quando usati alle dosi raccomandate, questa sicurezza non può essere estesa anche alle donne in gravidanza, in quanto il loro utilizzo potrebbe portare a rischi sia per la madre che per il feto. E’ per questo motivo che in generale i prodotti da banco dovrebbero essere considerati come farmaci veri e propri sia dalle donne gravide che dai clinici (Conover, 1992). Werler e colleghi (Werler et al.,2005) hanno revisionato due studi sulle malformazioni neonatali, il National Birth Defect Prevention Study (NBPDS) (Yoon et al., 2001) e il Boston University Slone Epidemiology Center Birth Defects Study (BDS), per analizzare i dati sugli OTC, stimando che il 65% delle donne in gravidanza usano comunemente il paracetamolo soprattutto nel primo trimestre di gravidanza, che 15% delle gestanti utilizza ibuprofene e il 4% acido acetilsalicilico, anche se è stato dimostrato come l’utilizzo degli antiinfiammatori non steroidei stia diminuendo durante la gravidanza e ciò è dovuto al fatto che ormai è noto a quasi tutti i medici che l’utilizzo di questi farmaci soprattutto nel III trimestre di gravidanza può essere pericoloso per il feto. Il paracetamolo appartiene alla categoria A secondo la classificazione della FDA (U.S. Food And Drug Administration, 2003) ed il suo utilizzo come antiinfiammatorio e antipiretico nei primi mesi di gravidanza non ha dimostrato l’insorgenza di rischi fetali, l’ibuprofene è un farmaco di categoria B secondo la classificazione della FDA (U.S. Food And Drug Administration, 2003) e se

utilizzato precocemente in gravidanza sembra essere associato ad un aumentato rischio di gastroschisi (Werler et al., 2002). I farmaci antiinfiammatori non steroidei inibiscono la sintesi delle prostaglandine e questo può avere numerosi effetti sia sulla madre che sul feto. Nel primo trimestre l'ibuprofene sembra interferire con l'impianto e la circolazione placentare aumentando il rischio di aborto, mentre l'acido acetilsalicilico non sembrerebbe avere questa azione. Se usati nel III trimestre possono prolungare la gestazione, ridurre la quantità di liquido amniotico e aumentare le perdite materne al parto, mentre nel feto possono provocare la precoce chiusura del dotto arterioso, l'ipertensione polmonare e possono interferire con la funzionalità renale. L'acido acetilsalicilico è un farmaco di classe D secondo la classificazione della FDA (U.S. Food And Drug Administration, 2003) e se usato a piene dosi nel III trimestre, come l'ibuprofene causa la prematura chiusura del dotto arterioso. Se invece la dose si riduce a 60-100 mg al giorno non sembrano esserci rischi per la mamma e per il feto, sebbene sia consigliabile una sua sospensione vicino al termine per evitare emorragie. Anche se studi sugli animali (Klein et al., 1981; Robertson et al., 1979) hanno dimostrato che l'aspirina può aumentare il rischio di malformazioni congenite e morte fetale, i dati sull'uomo invece sono in conflitto, in quanto diversi studi suggeriscono un aumento del rischio di specifiche malformazioni, come ad esempio difetti cardiaci (Zierler and Rothman, 1985) difetti del tubo neurale (Lynberg et al., 1994), gastroschisi (Martinez-Frias et al., 1997; Torfs et al., 1996) e difetti del sistema nervoso centrale (Winship et al., 1984) ed altri invece non riportano un aumento significativo di malformazioni associate all'assunzione di aspirina nel primo trimestre di gravidanza. Un'altra categoria di OTC largamente utilizzata in gravidanza, è quella dei farmaci per la tosse e per le allergie stagionali. Per quanto riguarda le allergie, i farmaci più utilizzati sono la pseudoefedrina, la difenidramina e la clorfeniramina. La difenidramina e la clorfeniramina sono antistaminici di vecchia generazione (categoria B, FDA) che possono essere

utilizzati sia per il controllo della sintomatologia allergica sia come sedativi. Questi farmaci sono sicuri se utilizzati in gravidanza. Solo se utilizzata ad alte dosi (50 mg per via endovenosa) la difenidramina sembra avere effetti simili all'ossitocina, che è attualmente utilizzata per indurre il parto. La loratadina, (categoria B, FDA) è un antistaminico di seconda generazione con pochi effetti sedativi che non ha mostrato insorgenza di malformazioni congenite nei figli nati da madri che lo hanno assunto in gravidanza (Kallen and Olausson, 2006). L'ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) ha stabilito che la clorfeniramina è l'antistaminico di scelta durante la gestazione (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2011). La pseudoefedrina (categoria C, FDA) è usata dal 25% delle gestanti negli USA. Tuttavia come agonista del recettore alfa-adrenergico causa vasocostrizione e può provocare una ridotta perfusione placentare, mentre non sono noti effetti sulla circolazione fetale (Werler, 2006). Il Boston University Slone Epidemiology Center Birth Defect Study (BDS) ha stabilito che più del 12% delle gravide assume farmaci sedativi della tosse, nel 14% guaiafenesina da sola o in associazione con il destrometorfano (Silva et al., 2007; Einarson et al., 2001). Entrambi i farmaci rientrano nella categoria C della FDA. I sintomi gastrointestinali, come la piroisi e la stipsi, sono tra i più comuni problemi che possono insorgere durante la gravidanza interessando fino al 75% delle gestazioni. Ci sono numerosi farmaci per questi disturbi, la maggior parte dei quali acquistabili senza ricetta medica e abbastanza innocui per il feto. Tra gli antiacidi, l'American Gastroenterology Association, ha dichiarato sicuri in gravidanza quelli a base di alluminio e magnesio, ma se la patologia lo dovesse richiedere possono anche essere utilizzati OTC a base di ranitidina, in quanto questi farmaci non sono stati associati ad un aumentato rischio di malformazioni congenite. I risultati ottenuti da questi studi dimostrano che gli OTC sono ampiamente utilizzati durante la gravidanza, ma ad oggi sono richiesti studi più specifici in relazione a specifici difetti alla nascita per fornire

maggiori informazioni sui rischi e sulla sicurezza di questi prodotti, in quanto la diffusa consapevolezza dei potenziali pericoli di alcune terapie farmacologiche sulla salute del feto, spinge molte donne a limitare l'uso dei farmaci di sintesi durante la gravidanza. Per questo motivo molte gestanti si avvicinano ai trattamenti non farmacologici, con la convinzione, spesso infondata, che i prodotti naturali siano più sicuri dei farmaci di sintesi. Si ricercano in particolare rimedi naturali contro disturbi piuttosto comuni nei mesi della gravidanza, come nausea, insonnia, stipsi, infezioni urinarie e lombalgia. Spesso questi trattamenti naturali vengono accolti con eccessivo entusiasmo, dimenticando che durante la gravidanza l'uso di erbe medicinali e derivati, compreso quello di prodotti erboristici, dovrebbe essere vietato o comunque limitato ai casi di effettiva necessità e su prescrizione medica.

### ***Piante medicinali***

Secondo il bollettino dell'AIFA Farmacovigilanza news n. 12/13- giugno 2005: Sempre, ed in particolare nel 1° trimestre di gravidanza, l'uso di erbe medicinali e derivati, compreso quello di prodotti erboristici, dovrebbe essere evitato o comunque limitato ai casi di effettiva necessità e su prescrizione medica.

- Le sostanze vegetali maggiormente rischiose sono gli oli essenziali, gli alcaloidi e i lattoni sesquiterpenici, tutte sostanze ad altissima diffusibilità e dotate di basso indice terapeutico, quindi potenzialmente tossiche per l'embrione e il feto o attive sulla contrattilità uterina (Agenzia Italiana del farmaco, 2005).

In particolare, i lattoni sesquiterpenici presentano una vasta gamma di attività biologiche, dovute alle loro capacità alchilanti, che sono alla base del loro potenziale terapeutico (Amorim et al., 2013). Questi composti sono i costituenti principali di moltissime piante frequentemente utilizzate come rimedi

erboristici. I lattoni sesquiterpenici come artemisina e i suoi derivati sono ad oggi utilizzati come antimalarici, mentre altri come i partenolidi, sono in studio per il trattamento del cancro. Tuttavia il profilo farmacologico di questi composti deve essere attentamente valutato in quanto le stesse proprietà che li rendono utili come farmaci possono causare anche grave tossicità. E' ormai noto che i lattoni sesquiterpenici contenuti nelle piante possono indurre dermatite da contatto nei lavoratori agricoli esposti ed elevata tossicità negli animali da esperimento (Amorim et al., 2013). Recentemente diverse preoccupazioni sono state sollevate per quanto riguarda il potenziale genotossico (capacità di alcuni agenti chimici di danneggiare l'informazione genetica all'interno di una cellula inducendo modificazioni all'interno della sequenza nucleotidica o della struttura a doppia elica del DNA) di questi composti e l'embriotossicità da artemisina, in quanto studi in vitro e in vivo hanno mostrato attività mutagenica che non è riconducibile alle sue proprietà alchilanti. Dato che l'utilizzo di questi composti per la preparazione di prodotti fitoterapici è in aumento, sono necessari studi più approfonditi per valutare il loro potenziale tossico soprattutto per quello che riguarda la genotossicità e l'embriotossicità (Amorim et al., 2013). Le piante medicinali ad oggi controindicate in gravidanza sono: i lassativi antrachinonici (Cascara, Senna, Frangula) in quanto possono stimolare le contrazioni uterine così come le erbe aromatiche (menta, salvia, prezzemolo) e comunque tutte le piante che contengono oli essenziali (Agenzia Italiana del Farmaco, 2005). Occorre comunque cautela anche con le piante che si dimostrano efficaci, come ad esempio lo zenzero, la cui efficacia contro nausea e vomito è stata dimostrata in uno studio caso-controllo e in alcuni studi randomizzati controllati, ma data la presenza nel rizoma (fusto orizzontale modificato, simile ad una radice che può strisciare sulla superficie del terreno o trovarsi ad alcuni centimetri di profondità) di sostanze ad attività mutagenica, rimane comunque il consiglio di evitarne l'utilizzo soprattutto nel primo trimestre di gravidanza (Agenzia

Italiana del Farmaco, 2005). Recentemente al sito di farmacovigilanza ([WWW.farmacovigilanza.org](http://WWW.farmacovigilanza.org)) è pervenuta una segnalazione di reazione avversa che sembra dovuta all'assunzione di Cimicifuga Racemosa in gravidanza. La Cimicifuga Racemosa è una pianta che viene ampiamente utilizzata per il trattamento dei sintomi della menopausa, come le vampate di calore e i disturbi del sonno, in quanto dalle radici e dal rizoma vengono estratti isoflavonoidi che hanno attività estrogeno-simile, ma viene anche utilizzata per le sue proprietà anti-infiammatorie e antireumatiche.



## 9. CONCLUSIONI

I farmaci presi in gravidanza possono influenzare negativamente sia la madre che il feto, e l'effetto maggiormente preoccupante è la teratogenesi, cioè quel processo che porta alla formazione di grosse malformazioni congenite strutturali e funzionali nell'embrione e nel feto che si possono suddividere in maggiori e minori. Gli effetti teratogeni dipendono essenzialmente dalla dose del farmaco, dalla suscettibilità dell'organismo e dal momento dell'esposizione; di conseguenza l'effetto di un teratogeno dipende altamente da quando il farmaco viene somministrato. I farmaci ed altre sostanze che ad oggi si sono dimostrate teratogene nell'uomo includono: talidomide, retinoidi, antiepilettici, dietilstilbestrolo, antineoplastici e alcol etilico. Diversi studi hanno portato all'individuazione di meccanismi che sono stati associati all'insorgenza di effetti teratogeni sia embrionali che fetali come ad esempio l'antagonismo dei folati, lo stress ossidativo, l'alterazione del sistema endocrino, l'alterazione vascolare e l'inibizione enzimatica. La Food and Drugs Administration (FDA) ha introdotto una classificazione dei rischi dovuti all'utilizzo dei farmaci in gravidanza dividendoli secondo la pericolosità in farmaci di classe A, B, C, D, X, e sulla base di questa classificazione i farmaci possono essere suddivisi in farmaci consentiti, farmaci con effetti sul feto ma non teratogeni, farmaci con effetti teratogeni e farmaci ritirati dal commercio a causa dell'eccessivo effetto teratogeno. Ampiamente utilizzati per il trattamento dei disturbi più comuni in gravidanza sono anche i cosiddetti farmaci da banco (Over The Counter, OTC) e le piante medicinali, ossia quella gamma di farmaci per cui non è necessaria la prescrizione del medico. Ciò porta la popolazione generale a considerare questi prodotti "sicuri" anche in gravidanza, nonostante gli studi sulla sicurezza siano ad oggi abbastanza carenti. E' per questo motivo che questi prodotti andrebbero considerati come farmaci veri e propri e quindi utilizzati con la stessa cautela. In conclusione,

determinare la sicurezza di un farmaco in gravidanza è difficile e impegnativo, in quanto le donne gravide sono escluse dagli studi clinici. La mancanza di informazioni adeguate sui possibili trattamenti farmacologici lascia le donne in gravidanza e i loro cari senza le conoscenze necessarie per poter utilizzare al meglio questi prodotti. Per porre rimedio a questa situazione sono necessarie ulteriori ricerche per capire le cause dei difetti alla nascita e di altri eventi avversi. Inoltre studi più approfonditi sono richiesti per far sì che le donne in gravidanza, i loro cari e i professionisti della salute siano in grado di bilanciare i rischi e i benefici che possono insorgere dall'assunzione del farmaco in gravidanza.

## 10. BIBLIOGRAFIA

**Adam** MP, Polifka JE, Friedman JM. Evolving Knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011;157:175-182.

**Adams** J, Vorhees CV, Middaugh LD: Developmental neurotoxicity of anticonvulsants: human and animal evidence on phenytoin. *Neurotoxicol Teratol.* 1990;12(3):203-214.

**Adams** J. Structure-activity and dose-response relationships in the neural and behavioral teratogenesis of retinoids. *Neurotoxicol Teratol.* 1993;15(3):193-202.

**Addis** A, Bonati M, Schüler L, Moretti ME, Koren G. Teratogen information services around the world. In: Koren G ed. *Maternal-fetal toxicology.* 3rd ed. New York, NY: Marcel Dekker Inc; 2001. pag 733-745.

**Adham** IM, Agoulnik AI. Insulin-like 3 signalling in testicular descent. *Int J Androl* 2004;27:257–265.

**Agenzia Italiana del Farmaco** (AIFA), farmacovigilanza news n. 12/13, giugno 2005.

**AIFA 2005:** Ministero della salute. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Farmaci e gravidanza. La valutazione del rischio teratogeno basata su prove di efficacia. Roma: AIFA; 2005.

**Allen** VM, Armson BA, Wilson RD et al. Teratogenicity associated with pre-existing and gestational diabetes. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2007;29:927–944.

**Altshuler** LL, Cohen LS, Moline ML, Kahn DA, Carpenter D, Docherty JP, Ross RW. Treatment of depression in women: summary of the expert consensus guidelines. *J Psych Pract.* 2001;7(3):185-208.

**American College of Obstetricians and Gynecologists** Committee on Obstetric Practice. *Obstet Gynecol.* 2011;117(6):1484-5.

**Amorim** MH, Gil da Costa RM, Lopes C, Bastos MM. Sesquiterpene lactones: adverse health effects and toxicity mechanism. *Crit Rev Toxicol.* 2013 Aug;437(7):559-579.

**Antony** AC. The biological chemistry of folate receptors. *Blood* 1992; 79:2807–2820.

**Ardinger** HH, Atkin JF, Blackston RD, Elsas LJ, Clarren SK, Livingstone S, Flannery DB, Pellock JM, Harrod MJ, Lammer EJ, Majewski F, Schinzel A, Toriello HV, Hanson JW: Verification of the fetal valproate syndrome phenotype. *Am J Med Genet.* 1988;29(1):171-185.

**Arpino** C, Brescianini S, Robert E, Castilla EE, Cocchi G, Cornel MC, de Vigan C, Lancaster PA, Merlob P, Sumiyoshi Y, Zampino G, Renzi C, Rosano A, Mastroiacovo P. Teratogenic effects of antiepileptic drugs: use of an International Database on Malformations and Drug Exposure(MADRE). *Epilepsia.* 2000;41(11):1436-1443.

- Artam M**, Auvinen A, Raudaskoski T, Isojarvi I, Isojarvi J. Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformation in offspring. *Neurology* 2005;64(11):1874-1878.
- Baekkeskov S**, Aanstoot HJ, Christgau S, Reetz A, Solimena M, Cascalho M, Folli F, Richter-Olesen H, De Camilli P. Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature* 1990;347:151-156.
- Bakker MK**, Jentink J, Vroom F, van den Berg PB, de Walle HEK, de Jong-van den Berg LTW. Drug prescription patterns before, during and after pregnancy for chronic, occasional and pregnancy-related drugs in the Netherlands. *BJOG* 2006;113:559–568.
- Baldwin, J.A.**, Davidson E.J., Pritchard A.L, Ridings, J.E: The reproductive toxicology of paroxetine. *Acta Psychiatr. Scand.* 1989;80(37):39.
- Bednarczyk RA**, Djaye-Gbewonyo D, Omer SB. Safety of influenza immunization during pregnancy for the fetus and the neonate. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207:38-46.
- Belisle R.J.**, Long S.Y. Tolbutamide treatment of pregnant mice: repeated administration reduces fetal lethality. *Teratology.* 1976;13:65–70.
- Ben David S**, Einarson T, Ben David Y, Nulman I, Pastuszak A, Koren G. The safety of nitrofurantoin during the first trimester of pregnancy: meta-analysis. *Fundam Clin Pharmacol.* 1995;9(5):503-507.
- Berard A**, Ramos E, Rey E, Blais L, St Andre´ M, Oraichi D. First trimester exposure to paroxetine and risk of cardiac malformations in infants: the importance of dosage. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2007;80:18-27.
- Bernhardt IB**, Dorsey DJ. Hypervitaminosis A and congenital renal anomalies in a human infant. *Obstet Gynecol.* 1974; 43(5):750-755.
- Blower PR.** Granisetron: relating pharmacology to clinical efficacy. *Support Care Cancer* 2003;11:93–100.
- Bockman DE**, Kirby ML. Dependence of thymus development on derivatives of the neural crest. *Science* 1984;223:498–500.
- Bonari L**, Pinto N, Ahn E, Einarson A, Steiner M, Koren G: Perinatal risks of untreated depression during pregnancy. *Can J Psychiatry.* 2004;49(11):726-735.
- Bracken MB.** Oral contraception and congenital malformations in offspring: a review and meta analysis of the prospective studies. *Obstet Gynecol.* 1990;76(3 Pt 2):552-557.
- Brent R.L.**, Holmes, L.B., Clinical and basic science lesson from the thalidomide tragedy: what have we learned about the causes of limb defects? *Teratology.* 1988;38:241-251.
- Briggs GG**, Freeman RK, Yaffe SJ: *Drugs in pregnancy and lactation* 6th Edition. Philadelphia, PA; Lippincot Williams & Wilkins eds. 2002.
- Briggs, G.G.**, Freeman, R. K., Yaffe, S. J., *Drugs in pregnancy and lactation*, IV ed. Baltimore, Williams e Wilkins, 1994.

- Bromfield** EB, Dworetzky BA, Wyszynski DF, Smith CR, Baldwin EJ, Holmes LB. Valproate teratogenicity and epilepsy syndrome. *Epilepsia* 2008;49:2122-2124.
- Brouwer** IA, van Dusseldorp M, West CE, Meyboom S, Thomas CMG, Duran M, van het Hof KH, Eskes TKAB, Hautvast JGAJ, Steegers-Theunissen RPM. Dietary folate from vegetables and citrus fruit decreases plasma homocysteine concentrations in humans in a dietary controlled trial. *J Nutr* 1999;129:1135-1139.
- Brouwers** MM, Feitz WFJ, Roelofs LAJ, Kiemeny LALM, de Gier RPE, Roeleveld N. Hypospadias: a transgenerational effect of diethylstilbestrol? *Hum Reprod* 2006;21:666–669.
- Bruno** MK, Harden CL: Epilepsy in Pregnant Women. *Curr Treat Options Neurol.* 2002;4(1):31-40.
- Burtin** P, Taddio A, Ariburnu O, Einarson TR, Koren G. Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172(2 Pt 1):525-529.
- Byrd**, R.A., Brophy, GT, Markham, JK: Developmental toxicology studies of fluoxetine hydrochloride (I) administered orally to rats and rabbits. *Teratology* 1989; 39:67.
- Calabrese** L, Fleischer AB. Thalidomide: current and potential clinical applications. *Am J Med* 2000;108:487-495.
- Candito** M, Rivet R, Herbeth B, Boisson C, Rudigoz RC, Luton D, Journel H, Oury JF, Roux F, Saura R et al. Nutritional and genetic determinants of vitamin B and homocysteine metabolisms in neural tube defects: a multicenter case–control study. *Am J Med Genet A* 2008;146:1128–1133.
- Canger** R, Battino D, Canevini MP, Fumarola C, Guidolin L, Vignoli A, Mamoli D, Palmieri C, Molteni F, Granata T, Hassibi P, Zamperini P, Pardi G, Avanzini G. Malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study. *Epilepsia* 1999; 40(9):1231-1236.
- Cappon** GD, Cook JC, Hurtt ME. Relationship between cyclooxygenase 1 and 2 selective inhibitors and fetal development when administered to rats and rabbits during the sensitive periods for heart development and midline closure. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2003;68:47–56.
- Carr** BR, Parker CR Jr, Milewich L, Porter JC, MacDonald PC, Simpson ER. The role of low density, high density, and very low density lipoproteins in steroidogenesis by the human fetal adrenal gland. *Endocrinology* 1980; 106:1854–1860.
- Cederroth** CR, Schaad O, Descombes P, Chambon P, Vassalli JD, Nef S. Estrogen receptor  $\alpha$  is a major contributor to estrogen-mediated fetal testis dysgenesis and cryptorchidism. *Endocrinology* 2007; 148:5507–5519.
- Chai** Y, Maxson RE Jr. Recent advances in craniofacial morphogenesis. *DAev Dynam* 2006;235:2353-2375.

**Chambers CD, Johnson KA, Dick LM, Felix RJ, Jones KL.** Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *N Engl J Med.* 1996;335(14):1010-1015.

**Chitayat D., Hodgkinson, K. A., Wyatt, P.R.,** Prenatal diagnosis in clinical practice. In Koren, G. (a cura di), *Maternal-fetal toxicology: a clinician's guide*, II ed. New York, Marcel Dekker.1994:601-625.

**Chow A.W., Jewesson, P.J.,** Pharmacokinetics and safety of antimicrobial agents during pregnancy. *Reviews of infections diseases* 1985;7:287-313.

**Christiansen S, Scholze M, Axelstad M, Boberg J, Kortenkamp A, Hass U.** Combined exposure to anti-androgens causes markedly increased frequencies of hypospadias in the rat. *Int J Androl* 2008;31:241–248.

**Cleves MA, Savell VH Jr, Raj S, Zhao W, Correa A, Werler MM, Hobbs CA.** Maternal use of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and muscular ventricular septal defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004;70:107–113.

**Clozel M, Breu V, Gray GA, Kalina B, Löffler BM, Burri K, Cassal JM, Hirth G, Müller M, Neidhart W et al.** Pharmacological characterization of bosentan, a new potent orally active nonpeptide endothelin receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;270:228–235.

**Cohen LS, Altshuler LL, Harlow BL, Nonacs R, Newport DJ, Viguera AC, Suri R, Burt VK, Hendrick V, Reminick AM, Loughhead A, Vitonis AF, Stowe ZN.** Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. *JAMA.* 2006;295(5):499-507.

**Cohlan SQ.** Congenital anomalies in the rat produced by excessive intake of vitamin A during pregnancy. *Pediatrics.* 1954;13(6):556-567.

**Collins R., Yusuf, S., Peto, R.,** Overview of randomised trials of diuretics in pregnancy. *British Medical Journal* 1985;290:17-23.

**Conover E.A., Rayburn, W.F.,** Over-the-counter drugs during pregnancy. In Rayburn, W.F., Zuspan F.P. (a cura di), *Drug therapy in obstetrics and gynecology*, III ed. St Louis, Mosby Year Book, 1992.

**Cook JC, Jacobson CF, Gao F, Tassinari MS, Hurtt ME, DeSesso JM.** Analysis of the nonsteroidal anti-inflammatory drug literature for potential developmental toxicity in rats and rabbits. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2003;68:5–26.

**Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, Hall K, Ray WA.** Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006; 354:2443–2451.

**Corrigan N., Brazil D.P., McAuliffe F.** Fetal cardiac effects of maternal hyperglycemia during pregnancy. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* 2009;85:523–530.

**Costei AM, Kozer E, Ho T, Ito S, Koren G.** Perinatal outcome following third trimester exposure to paroxetine. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156(11): 1129-1132.

**Cragan JD, Martin ML, Waters GD, Khoury MJ.** Increased risk of small intestinal atresia among twins in the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994;148:733–739.

**Crawford P.** Epilepsy and pregnancy: good management reduces the risks. *Professional Care of Mother and Child* 1997;7:17–18.

**Cundy T et al.,** Perinatal mortality in type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2002;17:33-39.

**Cunnington M, Tennis P;** International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory Committee: Lamotrigine and the risk of malformations in pregnancy. *Neurology*. 2005;64(6):955-960.

**Czeizel A, Racz J.** Evaluation of drug intake during pregnancy in the Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Anomalies. *Teratology*. 1990;42(5):505-512.

**Czeizel AE, Rockenbauer M, Sørensen HT, Olsen J.** A population-based case–control study of oral chlordiazepoxide use during pregnancy and risk of congenital abnormalities. *Neurotoxicol Teratol* 2004;26:593–598.

**Czeizel AE, Rockenbauer M.** A population based case-control teratologic study of oral metronidazole treatment during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998;105(3):322-327.

**Czeizel, A.,** Controlled studies of multivitamin supplementation on pregnancy outcome. In Keen, C, L., Bendich, A., Willhite, C.C. ( a cura di), *Maternal nutrition and pregnancy outcome*, San Diego, CA, New York Academy of Sciences, 1992;17-20

**Danielsson BR, Skold AC, Johansson A, Dillner B, Blomgren B.** Teratogenicity by the ERG potassium channel blocking drug almokalant: use of hypoxia marker gives evidence for a hypoxia-related mechanism mediated via embryonic arrhythmia. *Toxicol Appl Pharmacol* 2003;193:168–176.

**Davies TS, Kluwe WM:** Preclinical toxicological evaluation of sertraline hydrochloride. *Drug Chem Toxicol*, 1998; 21(4):521-537.

**Defoort EN, Kim PM, Winn LM.** Valproic acid increases conservative homologous recombination frequency and reactive oxygen species formation: a potential mechanism for valproic acid-induced neural tube defects. *Mol Pharmacol* 2006;69:1304–1310.

**Delbe`s G, Levacher C, Duquenne C, Racine C, Pakarinen P, Habert R.** Endogenous estrogens inhibit mouse fetal Leydig cell development via estrogen receptor  $\alpha$ . *Endocrinology* 2005;146:2454–2461.

**Demicheli V, Jefferson TO, Al-Ansary LA, Ferroni E, Rivetti A, Di Pietrantonio C.** Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3:CD001269.

**Dennery PA.** Effects of oxidative stress on embryonic development. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2007;81:155–162.

**Denno** KM, Sadler TW. Effects of the biguanide class of oral hypoglycemic agents on mouse embryogenesis. *Teratology* 1994;49:260-266.

**Diav-Citrin** O, Shechtman S, Weinbaum D, Wajnberg R, Avgil M, Di Gianantonio E, Clementi M, Weber-Schoendorfer C, Schaefer C, Ornoy A. Paroxetine and fluoxetine in pregnancy: a prospective, multicentre, controlled, observational study. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66:695–705.

**DiLiberti** JH, Farndon PA, Dennis NR, Curry CJ: The fetal valproate syndrome. *Am J Med Genet.* 1984; 19 (3):473-481.

**Doll**, D.C., Ringenberg, S., Yarbrow, J. W., Antineoplastic agents and pregnancy. *Seminars in Oncology* 1989;16:337.

**Dolovich** LR, Addis A, Vaillancourt JMR, Power JDB, Koren G, Einarson TR. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. *Br Med J* 1998;317:839–843.

**Dong** J., Sulik K.K., Chen S.Y. The role of NOX enzymes in ethanol-induced oxidative stress and apoptosis in mouse embryos. *Toxicol. Lett.* 2010;193:94-100.

**Drucker** L, et al. Thalidomide down-regulates transcript levels of GC-rich promoter genes in multiple myeloma. *Mol Pharmacol* 2003;64:415–420.

**Duester** G. Families of retinoid dehydrogenases regulating vitamin A function: production of visual pigment and retinoic acid. *Eur J Biochem* 2000;267:4315-4324.

**Einarson** A, Lyszkiewicz D, Koren G. The safety of dextromethorphan in pregnancy: results of a controlled study. *Chest.* 2001;119(2):466–469.

**Eling** TE, Thompson DC, Foureman GL, Curtis JF, Hughes MF. ProstaglandinH synthase and xenobiotic oxidation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1990;30:145.

**Elmazar** MMA, Ruhl R, Reichert U, Shroot B, Nau H. RAR $\alpha$ -mediated teratogenicity in mice is potentiated by an RXR agonist and reduced by an RAR antagonist: dissection of retinoid receptor-induced pathways. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997;146:21–28.

**Emmen** JMA, McLuskey A, Adham IM, Engel W, Verhoef-Post M, Themmen APN, Grootegoed JA, Brinkmann AO. Involvement of insulin-like factor 3 (Insl3) in diethylstilbestrol-induced cryptorchidism. *Endocrinology* 2000;141:846–849.

**Engeland** A, Bramness JG, Daltveit AK, Rønning M, Skurtveit S, Furu K. Prescription drug use among fathers and mothers before and during pregnancy. A population-based cohort study of 106 000 pregnancies in Norway 2004–2006. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65:653–660.

**Erdo** SL, Joo F, Wolff JR. Immunohistochemical localization of glutamate decarboxylase in the rat oviduct and ovary: further evidence for non-neural GABA system. *Cell Tissue Res* 1989;255:431-434.

**Ericson** A, Kallen BAJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. *Reprod Toxicol* 2001;15:371–375.



- Fantel** AG, Person RE. Involvement of mitochondria and other free radical sources in normal and abnormal fetal development. *Ann NY Acad Sci* 2002;959:424-433.
- Ferner** R.E., Neil H.A. Sulphonylureas and hypoglycaemia. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* 1988;296:949–950.
- Flessa** H.C., Kapstrom, A.B., Glueck, H.II. et al., Placental transfer of heparin. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1965;93:570-573.
- Foster** W, Myllynen P, Winn LM, Ornoy A, Miller RK. Reactive oxygen species, diabetes and toxicity in the placenta: a workshop report. *Placenta* 2008;29:105–107.
- Fratta** ID, Sigg EB, Maiorana K, Teratogenic effects of thalidomide in rabbits, rats, hamsters, and mice, *Toxicology and Applied Pharmacology Volume 7, Issue 2, March 1965, pp. 268–286* - <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0041008X65900955>
- Fried** S, Kozer E, Nulman I, Einarson TR, Koren G. M alformation rates in children of women with untreated epilepsy. A meta-analysis. *Drug saf* 2004;27:197-202.
- Fujii** H, Sato T, Kaneko S, Gotoh O, Fujii-Kuriyama Y, Osawa K, Kato S, Hamada H. Metabolic inactivation of retinoic acid by a novel P450 differentially expressed in developing mouse embryos. *EMBO J* 1997; 16:4163–4173.
- Gaskell** TL, Robinson LLL, Groome NP, Anderson RA, Saunders PTK. Differential expression of two estrogen receptor b isoforms in the human fetal testis during the second trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:424–432.
- Gilbert-Barness** E, Van Allen MI. Vascular disruptions. In Gilbert-Barness E, Kapur RP, Siebert JR, Potter EL (eds). *Potter’s Pathology of the Fetus, Infant and Child*. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier, 2007,176–212.
- Gilstrap** III, L.C., Little, B.B., Antimicrobial agents during pregnancy. In little, B.B., Gilstrap III, L.C (a cura di), *Drugs and pregnancy*. New York, Elsevier, 1992:39-67.
- Giusti** RM, Iwamoto K, Hatch EE. Diethylstilbestrol revisited: a review of the long-term health effects. *Ann Intern Med* 1995;122:778–788.
- Gofflot** F, Hars C, Illien F, Chevy F, Wolf C, Picard JJ, Roux C. Molecular mechanisms underlying limb anomalies associated with cholesterol deficiency during gestation: implications of Hedgehog signaling. *Hum Mol Genet* 2003;12:1187–1198.
- Golabi** M, Hall B D, Clericuzio C, Johnston K: Fetal primidone syndrome: a distinct pattern of malformations. (Abstract) *Am. J. Hum. Genet.* 1985; 37:54.
- Graeves**, M., Anticoagulants in pregnancy. *Pharmacology and therapeutics* 1993;59:311-327.

**Haber SE**, Trogstad L, Gunnes N, Wilcox AJ, Gjessing HK, Samuelsen SO, et al. Risk of fetal death after pandemic influenza virus infection or vaccination. *N Eng J Med* 2013;368:333-340.

**Hagiwara N**, Katarova Z, Siracusa LD, Brilliant MH. Nonneuronal expression of the GABAA  $\beta$ 3 subunit gene is required for normal palate development in mice. *Dev Biol* 2003;254:93–101.

**Hakkinen T**, Young J, Van BEEK E, Franke H, Verstraeten T, Weil JG , et al. Safety of MF59-adjuvanted A/H1N1 influenza vaccine in pregnancy: a comparative cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:177-178.

**Hall, J.G.**, Paull, R.M., Wilson, K.M., Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *American Journal of Medicine* 1980;68:122-140.

**Hallberg P**, Sjoblom V: The use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and breast-feeding: a review and clinical aspects. *J Clin Psychopharmacol.* 2005;25(1):59-73.

**Hansen JM**, Harris C. A novel hypothesis for thalidomide-induced limb teratogenesis: redox misregulation of the NF-kB pathway. *Antioxid Redox Signal* 2004;6:1–14.

**Hansen JM**. Oxidative stress as a mechanism of teratogenesis. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2006;78:293–307

**Harden CL**, Hopp J, Ting TY, Pennell PB, French JA, Allen Hauser W, et al. Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): I. Obstetrical complications and change in seizure frequency: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2009;50:1229–1236.

**Harden CL**, Meador KJ, Pennell PB, Hauser WA, Gronseth GS, French JA, et al. Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2009;50:1237–1246.

**Hatch EE**, Palmer JR, Titus-Ernstoff L, Noller KL, Kaufman RH, Mittendorf R, Robboy SJ, Hyer M, Cowan CM, Adam E, Colton T, Hartge P, Hoover RN. Cancer risk in women exposed to diethylstilbestrol in utero. *JAMA.* 1998;280(7):630-634.

**Heinonen, O. P.**, Slone, D., Shapiro, S., Birth defects and drugs in pregnancy. Littleton, Massachusetts, PSG Publishing Company, 1977.

**Helms JA**, Kim CH, Hu D, Minkoff R, Thaller C, Eichele G. Sonic hedgehog participates in craniofacial morphogenesis and is down-regulated by teratogenic doses of retinoic acid. *Dev Biol* 1997;187:25–35.

**Hendrick V**, Reminick AM, Loughead A, Vitonis AF, Stowe ZN. Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. *JAMA*. 2006;295(5):499-507

**Henry EC**, Miller RK, Baggs RB. Direct fetal injections of diethylstilbestrol and 17 $\beta$ -estradiol: a method for investigating their teratogenicity. *Teratology* 1984;29:297–304.

**Herbst AL**, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina: association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med* 1971;284:878–881.

**Herbst AL**. Behavior of estrogen-associated female genital tract cancer and its relation to neoplasia following intrauterine exposure to diethylstilbestrol (DES). *Gynecol Oncol*. 2000;76(2):147-156.

**Hernandez-Diaz S**, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA: Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med*. 2000;343(22):1608-1614.

**Hodgert Jury H**, Zacharewski TR, Hammond GL. Interactions between human plasma sex hormone-binding globulin and xenobiotic ligands. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2000;75:167–176.

**Holmes LB**, Harvey EA, Coull BA, Huntington KB, Khoshbin S, Hayes AM, Ryan LM: The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med*. 2001;344(15):1132-1138.

**Holmes LB**, Wyszynski DF, Baldwin EJ, Habecker E, Glassman LH, Smith CR: Increased risk for non-syndromic cleft palate among infants exposed to lamotrigine during pregnancy (abstract). *Teratology Society, 46th Annual Meeting, June 24-29, 2006, Tucson, Arizona*.

**Hootnick DR**, Levinsohn EM, Randall PA, Packard DS Jr. Vascular dysgenesis associated with skeletal dysplasia of the lower limb. *J Bone Joint Surg Am* 1980;62:1123–1129.

**Hoover RN**, Hyer M, Pfeiffer RM, et al., Adverse health outcomes in women exposed in utero to diethylstilbestrol. *N Engl J Med* 2011;365:1304-1314.

**Hoyme HE**, Higginbottom MC, Jones KL. The vascular pathogenesis of gastroschisis: intrauterine interruption of the omphalomesenteric artery. *J Pediatr* 1981b;98:228–231.

**Hoyme HE**, Higginbottom MC, Jones KL. Vascular etiology of disruptive structural defects in monozygotic twins. *Pediatrics* 1981a;67:288–291.

**Hoyme HE**, Jones KL, Van Allen MI, Saunders BS, Benirschke K. Vascular pathogenesis of transverse limb reduction defects. *J Pediatr* 1982;101:839–843.

**Hutson JM**, Hasthorpe S, Heyns CF. Anatomical and functional aspects of testicular descent and cryptorchidism. *Endocr Rev* 1997;18:259–280.

**Ingalls TH**, Klingberg M.A., Implications of Epidemic Embryopathy for Public Health. *Am J Public Health Nations Health* v 55(2) feb 1965 – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC125617>.

- Iqbal** MM, Gundlapalli SP, Ryan WG, Ryals T, Passman TE: Effects of antimanic moodstabilizing drugs on fetuses, neonates, and nursing infants. *South Med J*. 2001;94(3):304-322.
- Ishibashi** M, Akazawa S, Sakamaki H, Matsumoto K, Yamasaki H, Yamaguchi Y, Goto S, Urata Y, Kondo T, Nagataki S. Oxygen-induced embryopathy and the significance of glutathione-dependent antioxidant system in the rat embryo during early organogenesis. *Free Radic Biol Med* 1997;22:447–454.
- Iturbe-Alessio**, I. Fonseca, M.D.C., Mutchinik, O. et al., Risk of anticoagulant therapy in pregnant women with artificial heart valves. *New England Journal of Medicine* 1986;316:1390-1393.
- Jackson** EK, Garrison JC. Renin and angiotensin. In Hardman JG, Limbird LE (eds). *Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York: McGraw-Hill, 1996, 733–758.
- Jager-Roman** E, Deichl A, Jakob S, Hartmann AM, Koch S, Rating D, et al. Fetal growth, major malformations, and minor anomalies in infants born to woman receiving valproic acid. *J Pediatr* 1986;108(6):997-1004.
- Jaiswal** S, Coombs RC, Isbister GK: Paroxetine withdrawal in a neonate with historical and laboratory confirmation. *Eur J Pediatr* 2003;162(10):723-724.
- Johnson** DC , et al. Genetic factors underlying the risk of thalidomide-related neuropathy in patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011;29:797–804
- Jones** KL, Lacro RV, Johnson KA, Adams J: Pattern of malformations in the children of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med*. 1989;320(25):1661-1666.
- Jordan** RL, Wilson JG, Schumacher HJ. Embryotoxicity of the folate antagonist methotrexate in rats and rabbits. *Teratology* 1977;15:73–79.
- Josso** N, di Clemente N, Goué'dard L. Anti-Mullerian hormone and its receptors. *Mol Cell Endocrinol* 2001;179:25–32.
- Juchau** MR, Lee QP, Fantel AG. Xenobiotic biotransformation/ bioactivation in organogenesis-stage conceptual tissues: implications for embryotoxicity and teratogenesis. *Drug Metab Rev* 1992;24:195–238.
- Kaaja** E, Kaaja R, Hiilesmaa V. Major malformation in offspring of woman with epilepsy. *Neurology* 2003;60(4):575-579.
- Kallen** AJ. Maternal carbamazepine and infant spina bifida. *Reprod Toxicol* 1994;8(3):203-205.
- Källén** BA, Olausson PO. Use of oral decongestants during pregnancy and delivery outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(2):480–485.
- Kallen** BAJ, Otterblad Olausson P. Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect. *Reprod Toxicol* 2003;17:255–261.
- Kallen** BAJ, Otterblad Olausson P. Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors in early pregnancy and infant congenital malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007;79:301–308.

- Kalra S**, Born L, Sarkar M, Einarsonrn A: The safety of antidepressant use in pregnancy. *Expert Opin Drug Saf.* 2005;4(2):273-284.
- Kaneko S**, Battino D, Andermann E, Wada K, Kan R, Takeda A, Nakane Y, Ogawa Y, Avanzini G, Fumarola C, Granata T, Molteni F, Pardi G, Minotti L, Canger R, Dansky L, Oguni M, Lopes-Cendas I, Sherwin A, Andermann F, Seni MH, Okada M, Teranishi T. Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Res.* 1999;33(2-3):145-158.
- Kappus H**. Overview of enzyme systems involved in bio-reduction of drugs and in redox cycling. *Biochem Pharmacol* 1986;35:1–6.
- Kastner P**, Grondona JM, Mark M, Gansmuller A, LeMeur M, Decimo D, Vonesch JL, Dolle´ P, Chambon P. Genetic analysis of RXRa developmental function: convergence of RXR and RAR signaling pathways in heart and eye morphogenesis. *Cell* 1994;78:987–1003.
- Kelley RI**, Herman GE. Inborn errors of sterol biosynthesis. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2001;2:299–341.
- Kemball ML et al.**, Neonatal Hypoglycaemia in infants of diabetic mothers given sulphonylurea drugs in pregnancy. *Arch Dis Child* 1970;45:696-701.
- Kim KS**, Torres CR Jr, Yucel S, Raimondo K, Cunha GR, Baskin LS. Induction of hypospadias in a murine model by maternal exposure to synthetic estrogens. *Environ Res* 2004;94:267–275.
- Kinney DK**, Yurgelun-Todd DA, Levy DL, Medoff D, Lajonchere CM, Radford-Paregol M: Obstetrical complications in patients with bipolar disorder and their siblings. *Psychiatry Res.*1993;48(1):47-56.
- Kino Y**. Clinical and experimental studies of the congenital constriction band syndrome, with an emphasis on its etiology. *J Bone Joint Surg Am* 1975;57:636–643.
- KirbyML**, Waldo KL. Role of neural crest in congenital heart disease. *Circulation* 1990;82:332-340.
- Klein KL**, Scott WJ, Wilson JG. Aspirin-induced teratogenesis: a unique pattern of cell death and subsequent polydactyly in the rat. *J Exp Zool* 1981;216:107-112.
- Klein Obbink HJ**, Dalderup LM, Effects of Thalidomide in the Rat Foetus. *Experientia* XIX/12: 645-646, 1963  
- <http://link.springer.com/article/10.1007%2F002151811> ]
- Kline, J**, Stein, Z., Susser, M., Developmental abnormalities; I: measuring frequencies. In *Conception to birth: epidemiology of prenatal development*. New York, Oxford University, 1989.
- Klingberg M A**, Papier C M & Hart J, Birth defects monitoring, *Amer. J. htd. Med.* 4:309-28, 1983 - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6132552>
- Klip H**, Verloop J, van Gool JD, Koster META, Burger CW, van Leeuwen FE. Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol in utero: a cohort study. *Lancet* 2002;359:1102–1107.
- Klopper A**. The new placental proteins. *Placenta* 1980;1:77–89.

- Kochhar DM.** Teratogenic activity of retinoic acid. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1967;70:398-404.
- Komuro H,** Watanabe M, Matoba K, Kaneko M. Gastroschisis with omphalomesenteric artery remnant, colonic atresia and arthrogyriposis multiplex congenita. *Eur J Pediatr Surg* 2003;13:334–336.
- Koren G,** Florescu A, Costei AM, Boskovic R, Moretti ME. Nonsteroidal antiinflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2006;40(5):824-829.
- Koren G.,** Weinewr, L., Lishner, M et al., Cancer in pregnancy: identification of unanswered questions on maternal and fetal risks. *Obstetrics and Gynecology Survey* 1990;45:509-514.
- Koren, G.,** Nulman, I., Teratogenic drugs and chemicals in humans. In Koren, G. (a cura di), *Maternal-fetal toxicology: a clinician's guide*, II ed. New York, Marcell Dekker, 1994:33-48.
- Koren,G.,** Bologna, M., Pastuszak, A., The way women perceive teratogenic risk. In Koren, G. (a cura di), *Maternal-fetal toxicology: a clinician's guide*, II ed. New York, Marcel Dekker, 1994:727-736.
- Kovacic P,** Jacintho JD. Reproductive toxins: pervasive theme of oxidative stress and electron transfer. *Curr Med Chem* 2001;8:863–892.
- Kovacic P,** Somanathan R. Mechanism of teratogenesis: electron transfer, reactive oxygen species, and antioxidants. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2006;78:308–325.
- Kozer E,** Nikfar S, Costei A, Boskovic R, Nulman I, Koren G. Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1623–1630.
- Kozma C:** Valproic acid embryopathy: report of two siblings with further expansion of the phenotypic abnormalities and a review of the literature. *Am J Med Genet.* 2001;98(2):168-175.
- Kulin NA,** Pastuszak A, Sage SR, Schick-Boschetto B, Spivey G, Feldkamp M, Ormond K, Matsui D, Stein-Schechman AK, Cook L, Brochu J, Rieder M, Koren G: Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors: a prospective controlled multicenter study. *JAMA.* 1998; 279(8):609-610.
- Laine K,** Heikkinen T, Ekblad U, Kero P: Effects of exposure to selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy on serotonergic symptoms in newborns and cord blood monoamine and prolactin concentrations. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(7):720-726.
- Laine-Cessac P,** Le Jaoen S, Rosenau L, Gamelin L, Allain P, Grosieux P. Uncontrolled retrospective study of 75 pregnancies in women treated for epilepsy. *Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction (Paris)* 1995;24:537–542.

- Lambie** DG, Johnson RH. Drugs and folate metabolism. *Drugs* 1985; 30:145–155.
- Lammer** EJ, Chen DT, Hoar RM, Agnish ND, Benke PJ, Braun JT, Curry CJ, Fernhoff PM, Grix AW Jr, Lott IT et al. Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med* 1985;313:837–841.
- Lammer** EJ, Chen DT, Hoar RM, Agnish ND, Benke PJ, Braun JT, Curry CJ, Fernhoff PM, Grix AW Jr, Lott IT, Richard JM, Sun SC. Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med*. 1985;313(14):837-41.
- Lander** HM. An essential role for free radicals and derived species in signal transduction. *FASEB J* 1997;11:118–124.
- Langer** O et al., Intensified versus conventional management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1036-1046.
- Larsen** F, The Teratogenic Effects of Thalidomide, Imipramine HCl and Imipramine-N-Oxide HCl on White Danish Rabbits. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, Volume 20, Issue 3, pages 186–200, January 1963 <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.16000773.1963.tb01736.x/abstract> ]
- Larsen** WJ. *Human Embryology*, 3rd edn. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2001.
- Larsson** Y., Sterky G. Possible teratogenic effect of tolbutamide in pregnant prediabeti. *Lancet* 1960;2:1424–1425.
- Lauder** JM, Wilkie MB, Wu C, Singh S. Expression of 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> receptors in the mouse embryo. *Int J Dev Neurosci* 2000;18:653–662.
- Lauder** JM. Neurotransmitters as growth regulatory signals: role of receptors and second messengers. *Trends Neurosci* 1993;16:233–240.
- Lenz**, N.Y., A short history of thalidomide embriopathy. *Teratology* 1988; 38:203-215.
- Li** D, Pickell L, Liu Y, Wu Q, Cohn JS, Rozen R. Maternal methylenetetrahydrofolate reductase deficiency and low dietary folate lead to adverse reproductive outcomes and congenital heart defects in mice. *Am J Clin Nutr* 2005;82:188–195.
- Lin** AE, Peller AJ, Westgate MN, Houde K, Franz A, Holmes LB. Clonazepam use in pregnancy and the risk of malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004;70:534–536.
- Lindhout** D, Hoppener RJ, Meinardi H. Teratogenicity of antiepileptic drug combination with special emphasis on epoxidation (of carbamazepine). *Epilepsia* 1984;25(1):77-83.
- Lindhout** D, Meinardi H: Spina bifida and in-utero exposure to valproate. *Lancet*. 1984;2(8399):396.
- Liu** L, Wells PG. In vivo phenytoin-initiated oxidative damage to proteins and lipids in murine maternal hepatic and embryonic tissue organelles: potential molecular targets of chemical teratogenesis. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994;125:247–255.

**Lohnes D**, Mark M, Mendelsohn C, Dolle´ P, Dierich A, Gorry P, Gansmuller A, Chambon P. Function of the retinoic acid receptors (RARs) during development (I). Craniofacial and skeletal abnormalities in RAR double mutants. *Development* 1994;120:2723–2748.

**Louw JH**, Barnard CN. Congenital intestinal atresia: observations on its origin. *Lancet* 1955;266:1065–1067.

**Lucas MJ**. Diabetes complicating pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28:593-600.

**Lumley J**, Watson L, Watson M, Bower C. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; doi:10.1002/ 14651858.CD001056

**Lynberg MC**, Khoury MJ, Lu X, Cocian T. Maternal flu, fever and the risk of neural tube defects: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1994;140:244-255.

**Madamanchi NR**, Vendrov A, Runge MS. Oxidative stress and vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:29–38.

**Malins J.M.**, Cooke A.M., Pyke D.A., Fitzgerald M.G. Sulphonylurea drugs in pregnancy. *Br. Med. J.* 1964;2:187.

**Malone FD**, D’Alton ME: Drugs in pregnancy: anticonvulsants. *Semin Perinatol.* 1997;21:114-123.

**Marcus SM**, Barry KL, Flynn HA, Tandon R, Greden JF. Treatment guidelines for depression in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2001;72(1):61-70.

**Martinez-Frias ML**, Rodriguez-PinillaE, Prieto L.Prenatal exposure to salicylates and gastroschisis:a case control study.*Teratology.* 1997;56:241-243.

**Mastroiacovo, P**; Botto, LD & Castilla, E: I registri delle malformazioni congenite: una valutazione critica. *Prospettive in pediatria* 1994;24:227-233.

**Matthews SJ**, McCoy C. Thalidomide: a review of approved and investigational uses. *Clin Therap* 2003;25:344-395.

**MCBride, W.G.**, Thalidomide and congenital abnormalities (lettera). *Lancet* 1961;2:1358.

**McCull J.D.**, Robinson S., Globus M. Effect of some therapeutic agents on the rabbit fetus. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1967;10:244–252.

**McElhatton PR**, Garbis HM, Elefant E, Vial T, Bellemin B, Mastroiacovo P, Arnon J, Rodriguez- Pinilla E, Schaefer C, Pexieder T, Merlob P, Dal Verme S: The outcome of pregnancy in 689 women exposed to therapeutic doses of antidepressants. A collaborative study of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). *Reprod Toxicol.* 1996;10(4):285-294.

**McLachlan JA**. Rodent models for perinatal exposure to diethylstilbestrol and their relation to human disease in the male. In Herbst AL, Bern HA (eds). *Developmental Effects of Diethylstilbestrol (DES) in Pregnancy.* New York, NY: Thieme-Stratton, 1981, 148–157.



**McMahon** DR, Kramer SA, Husmann DA. Antiandrogen induced cryptorchidism in the pig is associated with failed gubernacular regression and epididymal malformations. *J Urol* 1995;154:553–557.

**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 Research* 2008;81:1–13.

**Meador** KJ, Baker GA, Browning N, Clayton-Smith J, Combs-Cantrell DT, Cohen M, et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *New England Journal of Medicine* 2009;360:1597–1605.

**Meadow** SR. Anticonvulsant drugs and congenital abnormalities. *Lancet* 1968;2:1296.

**Meganathan** K., S. Jagatp, Vilas Wagh, JA Gaspar, J Winkler, J Hescheler, A, Sachinidis, Embryonic stem cells differentiation substantiates thalidomide teratogenicity. *Toxicology Letters*, Volume 211, Supplement, 17 June 2012

**Meischenguiser** R, D’Giano CH, Ferraro SM: Oxcarbazepine in pregnancy: clinical experience in Argentina. *Epilepsy Behav.* 2004;5(2):163-7.

**Meltzer** HY, Li Z, Kaneda Y, Ichikawa J. Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27:1159–1172.

**Miller** MT, et al. Thalidomide and misoprostol: ophthalmologic manifestations and associations both expected and unexpected. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009;85:667–676.

**Miller** MT, Strömmland K. Teratogen update: thalidomide: a review, with a focus on ocular findings and new potential uses. *Teratology* 1999;60:306–321.

**Mittelbronn** M, Beschorner R, Schittenhelm J, Capper D, Goepfert B, Meyermann R, Meyer-Wittkopf M, Mackensen-Haen S. Multiple thromboembolic events in fetofetal transfusion syndrome in triplets contributing to the understanding of pathogenesis of hydranencephaly in combination with polymicrogyria. *Hum Pathol* 2006;37:1503–1507.

**Moiseiwitsch** JRD, Lauder JM. Serotonin regulates mouse cranial neural crest migration. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:7182–7186.

**Molloy** AM, Kirke PN, Troendle JF, Burke H, Sutton M, Brody LC, Scott JM, Mills JL. Maternal vitamin B12 status and risk of neural tube defects in a population with high neural tube defect prevalence and no folic acid fortification. *Pediatrics* 2009;123:917–923.

**Montouris** G: Gabapentin exposure in human pregnancy: results from the Gabapentin Pregnancy Registry. *Epilepsy Behav.* 2003;4(3):310-317.

**Montouris** G: Safety of the newer antiepileptic drug oxcarbazepine during pregnancy. *Curr Med Res Opin.* 2005;21(5):693-701.

**Mooney** MP, Hoyenga KT, Hoyenga KB, Morton JRC: Prenatal hypervitaminosis A and postnatal behavioral development in the rat. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1981;3(1):1-4.

- Moore** KL., The developing human: Clinically oriented embryology, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1993.
- Moore**, K. L., The developing human – clinically oriented embryology, Philadelphia, WB Saunders Company, 1988.
- Morini** F, Cozzi DA, Ilari M, Casati A, Cozzi F. Pattern of cardiovascular anomalies associated with esophageal atresia: support for a caudal pharyngeal arch neurocristopathy. *Pediatr Res* 2001;50:565–568.
- Moro** ML, Nobilio L, Voci C, Di Mario S, Candela S, Magrini N., A population based cohort study to assess the safety on pandemic influenza vaccine Focetria in Emilia Romagna region, Italy- Part two. *Vaccine* 2013;31:1438-1446.
- Morrell** MJ: The new antiepileptic drugs and women: efficacy, reproductive health, pregnancy, and fetal outcome. *Epilepsia*. 1996;37:34-44.
- Morrow** J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, Irwin B, McGivern RC, Morrison PJ, Craig J: Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(2):193-198.
- MRC** Vitamin Study Research Group, Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991;338:131-7.
- Mulder** EJ, Robles de Medina PG, Huizink AC, Van den Bergh BR, Buitelaar JK, Visser GH: Prenatal maternal stress: effects on pregnancy and the child. *Early Hum Dev*. 2002;70(1-2):3-14.
- Nebigil** CG, Hickel P, Messaddeq N, Vonesch JL, Douchet MP, Monassier L, Gyorgy K, Matz R, Andriantsitohaina R, Manivet P et al. Ablation of serotonin 5-HT<sub>2B</sub> receptors in mice leads to abnormal cardiac structure and function. *Circulation* 2001;103:2973–2979.
- Nielsen** GL, Sørensen HT, Larsen H, Pedersen L. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case–control study. *Br Med J* 2001;322:266–270.
- Nishibatake** M, Kirby ML, Van Mierop LH. Pathogenesis of persistent truncus arteriosus and dextroposed aorta in the chick embryo after neural crest ablation. *Circulation* 1987;75:255-264.
- Norstedt Wikner** B, Stiller CO, Bergman U, Asker C, Ka'lle'n B. Use of benzodiazepines and benzodiazepine receptor agonists during pregnancy: neonatal outcome and congenital malformations *Pharmacoepidemiol. Drug Saf* 2007;16:1203–1210.
- Notelovitz** M. Sulphonylurea therapy in the treatment of the pregnant diabetic. *S. Afr. Med. J.* 1971;45:226–229.
- Ofori** B, Oraichi D, Blais L, Rey E, Berard A. Risk of congenital anomalies in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a nested case– control study. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2006;77:268–279.

- Olafsson E, Hallgrimsson JT, Hauser WA, Ludvigsson P, Gudmundsson G.** Pregnancies of woman with epilepsy: a population-based study in Iceland. *Epilepsia* 1998;39(8):887-892.
- Olesen C, Steffensen FH, Nielsen GL, de Jong-van den Berg L, Olsen J, Sørensen HT.** Drug use in first pregnancy and lactation: a populationbased survey among Danish women. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55:139–144.
- Omtzigt JG, Los FJ, Grobbee DE, Pijpers L, Jahoda MG, Brandenburg H, Stewart PA, Gaillard HL, Sachs ES, Wladimiroff JW, Lindhout D:** The risk of spina bifida aperta after first-trimester exposure to valproate in a prenatal cohort. *Neurology*. 1992;42:119-125.
- Orioli IM, Castilla EE.** Epidemiological assessment of misoprostol teratogenicity. *BJOG* 2000;107:519–523.
- Ornoy A, Arnon J, Shechtman S, Moerman L, Lukashova I.** Is benzodiazepine use during pregnancy really teratogenic? *Reprod Toxicol* 1998;12:511–515.
- Ornoy A, Cohen E:** Outcome of children born to epileptic mothers treated with carbamazepine during pregnancy. *Arch Dis Child*. 1996;75(6):517-520.
- Ornoy A.** Embryonic oxidative stress as a mechanism of teratogenesis with special emphasis on diabetic embryopathy. *Reprod Toxicol* 2007;24:31–41.
- Otten C, Migliazza L, Xia H, Rodriguez JI, Diez-Pardo JA, Tovar JA.** Neural crest-derived defects in experimental esophageal atresia. *Pediatr Res* 2000;47:178–183.
- Pacifici, G.M., Nottoli, R.,** Placental transfer of drugs administered to the mother. *Clinical Pharmacokinetics* 1995;28:235-269.
- Parkhie M, Webb M,** Embryotoxicity and teratogenicity of thalidomide in rats. *Teratology*. 1983 Jun;27(3):327-32  
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6410529> ]
- Parman T, et al.** Free radical-mediated oxidative DNA damage in the mechanism of thalidomide teratogenicity. *Nat Med* 1999;5:582–585.
- Parman T, Wells PG.** Embryonic prostaglandin H synthase-2 (PHS-2) expression and benzo[a]pyrene teratogenicity in PHS-2 knockout mice. *FASEB J* 2002;16:1001–1009
- Pasternak B, Svanstrom H, Moolgard-Nielsen D, Krause TG, Emborg HD, Melbye M, et al.** Risk of adverse fetal outcomes following administration of a pandemic influenza A/H1N1 vaccine during pregnancy. *Jama* 2012;308:165-174.
- Perucca E.** Birth defects after prenatal exposure to antiepileptic drugs. *The Lancet Neurology* 2005;4:781–786.
- Piacquadio K, Hollingsworth DR, Murphy H.** Effects of in –utero exposure to oral hypoglycaemic drugs. *Lancet* 1991;338:866-869.
- Podolsky DK, Sands BE,** “New Life in a Sleeper: Thalidomide and Crohn’s Disease”. *Gastroenterology* 117 (1999): 1485-7  
- [http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(99\)70299-4/fulltext](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(99)70299-4/fulltext)

- Pollard I.** Neuropharmacology of drugs and alcohol in mother and fetus. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007;12:106–113.
- Preti A, Cardascia L, Zen T, Pellizzari P, Marchetti M, Favaretto G, Miotto P:** Obstetric complications in patients with depression. A population-based case-control study. *J Affect Disord.* 2000;61(1-2):101-106.
- Pryde PG, Sedman AB, Nugent CE, Barr M.** Angiotensin-converting enzyme inhibitor fetopathy. *J Am Soc Nephrol* 1993;3:1575–1582.
- Raman-Wilms L, Tseng AL, Wighardt S, Einarson TR, Koren G.** Fetal genital effects of first trimester sex hormone exposure: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 1995;85(1):141-149.
- Ray JG, Wyatt PR, Thompson MD, Vermeulen MJ, Meier C, Wong PY, Farrell SA, Cole DEC.** Vitamin B12 and the risk of neural tube defects in a folic-acid-fortified population. *Epidemiology* 2007;18:362–366.
- Raymond GV.** Teratogen update: ergot and ergotamine. *Teratology* 1995; 51:344–347.
- Robboy SJ, Young RH, Welch WR, Truslow GY, Prat J, Herbst AL, Scully RE.** Atypical vaginal adenosis and cervical ectropion. Association with clear cell adenocarcinoma in diethylstilbestrolexposed offspring. *Cancer.* 1984;54(5):869-875.
- Robert E, Lofkvist E, Mauguier F, Robert JM.** Evaluation of drug therapy and teratogenic risk in Rhone-Alpes district population of pregnant women. *Eur Neurol* 1986;25:436-443.
- Robertson RT, Allen HL, Bokelman DL.** Aspirin:teratogenic evaluation in the dog. *Teratology* 1979;20:313-320.
- Rosa F:** Holoprosencephaly and antiepileptic exposures. *Teratology.* 1995;51(4):230.
- Rosa FW.** Teratogenicity of isotretinoin. *Lancet.* 1983;2(8348):513.
- Rosen RC, Lightner ES.** Phenotypic malformations in association with maternal trimethadione therapy. *J Pediatr.* 1978;92(2):240-244.
- Rosenberg L, Mitchell AA, Parsells JL, Pashayan H, Louik C, Shapiro S.** Lack of relation of oral clefts to diazepam use during pregnancy. *N Engl J Med* 1983;309:1282–1285.
- Rothman KJ, Moore LL, Singer MR, Nguyen US, Mannino S, Milunsky A:** Teratogenicity of high vitamin A intake. *N Engl J Med.* 1995;333(21):136-173.
- Rubin JD, Ferencz C, Loffredo C.** Use of prescription and non-prescription drugs in pregnancy. The Baltimore-Washington Infant Study Group. *J Clin Epidemiol.* 1993;46(6):581-589.
- Ryu S, Kohen R, Samuni A, Ornoy A.** Nitroxide radicals protect cultured rat embryos and yolk sacs from diabetic-induced damage. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007;79:604–611.
- Sacker A, Done DJ, Crow TJ:** Obstetric complications in children born to parents with schizophrenia: a meta-analysis of case-control studies. *Psychol Med.* 1996;26(2):279-287.

- Samren** EB, van Duijn CM, Christiaens GC, Hofman A, Lindhout D. Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring. *Ann Neurol.* 1999;46(5):739-746.
- Samren** EB, van Duijn CM, Koch S, Hiilesmaa VK, Klepel H, Bardy AH, Mannagetta GB, Deichl AW, Gaily E, Granstrom ML, Meinardi H, Grobbee DE, Hofman A, Janz D, Lindhout D. Maternal use of antiepileptic drugs and the risk of major congenital malformations: a joint European prospective study of human teratogenesis associated with maternal epilepsy. *Epilepsia.* 1997;38(9):981-990.
- Schaefer** C, Peters P, Miller RK. *Drugs During Pregnancy and Lactation. Treatment Options and Risk Assessment*, 2nd edn. London: Academic Press, 2007.
- Schaefer-Graf** UM et al., Patterns of congenital anomalies and relationship to initial maternal fasting glucose levels in pregnancies complicated by type 2 and gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:313-320.
- Schardein** J. *Drugs as Teratogens* CRC Press; 1976 - [http://books.google.it/books/about/Drugs\\_As\\_Teratogens.html?id=s2YTAAACA AJ&redir\\_esc=y](http://books.google.it/books/about/Drugs_As_Teratogens.html?id=s2YTAAACA AJ&redir_esc=y)
- Schiff** D., Aranda J.V., Stern L. Neonatal thrombocytopenia and congenital malformations associated with administration of tolbutamide to the mother. *J. Pediatr.* 1970;77:471-474.
- Scholl** TO. Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. *Am J Clin Nutr* 2005;81:1218-1222.
- Schotte** A, Janssen PFM, Gommeren W, Luyten WHML, van Gompel P, Lesage AS, de Loore K, Leysen JE. Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: in vitro and in vivo receptor binding. *Psychopharmacology* 1996;124:57-73.
- Schutz** S, Le Moullec JM, Corvol P, Gasc JM. Early expression of all the components of the renin-angiotensin-system in human development. *Am J Pathol* 1996;149:2067-2079.
- Schwarz** EB, Postlethwaite DA, Hung YY, Armstrong MA. Documentation of contraception and pregnancy when prescribing potentially teratogenic medications for reproductive-age women. *Ann Intern Med* 2007;147:370-376.
- Scott** AK. Sumatriptan clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1994;
- Seip** M: Growth retardation, dysmorphic facies and minor malformations following massive exposure to phenobarbitone in utero. *Acta Paediatr Scand.* 1976;65(5):617-621.
- Sharpe** RM. Pathways of endocrine disruption during male sexual differentiation and masculinization. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;20:91-110.
- Sheffield** JS et al., Maternal diabetes mellitus and infant malformations. *Obstet Gynecol* 2002;100:925-930.

- Shenefelt** RE. Gross congenital malformations. Animal model: treatment of various species with a large dose of vitamin A at known stages in pregnancy. *Am J Pathol.* 1972;66(3):589-592.
- Shepard**, T. H., *Teratogenic agents*, VII ed. Baltimore-London, The Johns Hopkins Press Ltd., 1992.
- Shotan** A, Widerhorn J, Hurst A, Elkayam U. Risks of angiotensin-converting enzyme inhibition during pregnancy: experimental and clinical evidence, potential mechanisms, and recommendations for use. *Am J Med* 1994;96:451–456.
- Shoul** ,W.L., J.G., Hall. J.G., Multiple congenital abnormalities associated with oral anticoagulants. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1977;127:191-198.
- Shuey** DL, Sadler TW, Lauder JM. Serotonin as a regulator of craniofacial morphogenesis: site specific malformations following exposure to serotonin uptake inhibitors. *Teratology* 1992;46:367–378.
- Shuey** DL, Sadler TW, Tamir H, Lauder JM. Serotonin and morphogenesis. Transient expression of serotonin uptake and binding protein during craniofacial morphogenesis in the mouse. *Anat Embryol* 1993;187:75–85
- Silva** R, Lee JH, Tweed E, Paulson CP. Clinical inquiries. Is guaifenesin safe during pregnancy? *J Fam Pract.* 2007;56(8):669–670.
- Simpson** JL, Mills JL, Morey A, Metzger BE, Knopp RH, Holmes LB, Jovanovic-Peterson L, Aarons JH, Brown Z, Van Allen M, Elias S: Drug ingestion during pregnancy: infrequent exposure in a contemporary United States sample. National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study Group. *Am J Perinatol.* 1989;6(2):244-251.
- Slikker** W Jr, Hill DE, Young JF. Comparison of the transplacental pharmacokinetics of 17 $\beta$ - estradiol and diethylstilbestrol in the subhuman primate. *J Pharmacol Exp Ther* 1982;221:173–182.
- Smets** K, Zecic A, Willems J. Ergotamine as a possible cause of Mo $\ddot{u}$  bius sequence: additional clinical observation. *J Child Neurol* 2004;19:398.
- Smith**, D. W., Jones, K.L., *Recognisable patterns of human malformations*, III ed. Philadelphia, WB Saunders Co, 1982.
- Smithberg** M., Runner M.N. Teratogenic effects of hypoglycemic treatments in inbred strains of mice. *Am. J. Anat.* 1963;113:479–489.
- Smoak** I.W. Teratogenic effects of tolbutamide on early-somite mouse embryos in vitro. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1992;17:161–167.
- Somers** GF., *Thalidomide and congenital abnormalities.* The lancet Vol. 279 No. 7235 pp 912-913, Apr 28, 1962-[http://thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(62\)91943-8](http://thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(62)91943-8).
- sources in normal and abnormal fetal development. *Ann N Y Acad Sci* 2002;959:424–433.
- Spranger** J, Benirschke K, Hall JG, Lenz W, Lowry RB, Opitz JM, Pinsky L, Schwarzacher HG, Smith DW. *Errors of morphogenesis: concepts and terms.*

Recommendations of an international working group. *J Pediatr* 1982;100:160–165.

**Stephens** TD, et al. Mechanism of action in thalidomide teratogenesis. *Biochem Pharmacol* 2000;59:1489–1499.

**Strickler** SM, Dansky LV, Miller MA, Seni MH, Andermann E, Spielberg SP: Genetic predisposition to phenytoin-induced birth defects. *Lancet*. 1985;2 (8458):746-749.

**Stuart Mitchel**, Logic of discovery, *New Scientist*, may 28 1981.

**Tamma** PD, Adult KA, Del RIO C, Steinhoff MC, Halsey NA, Omer SN. Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:547-552.

**Tenenbein**, M., Poisoning in Pregnanc. In Koren, G. (a cura di), *Maternal-fetal toxicology: a clinician's guide*, II ed. Neww York, Marcel Dekker, 1994:223-252.

**Tennis** P, Eldridge RR: International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory Committee: Preliminary results on pregnancy outcomes in women using lamotrigine. *Epilepsia*. 2002;43(10):1161-1167.

**Thiersch** JB. Therapeutic abortions with a folic acid antagonist, 4-aminopteroylglutamic acid (4-amino P.G.A.) administered by the oral route. *Am J Obstet Gynecol* 1952;63:1298–1304.

**Tillakaratne** NJK, Erlander MG, Collard MW, Greif KF, Tobin AJ. Glutamate decarboxylase in nonneural cells of rat testis and oviduct: differential expression og GAD65 e GAD67. *J Neurochem* 1992;58:618-627.

**Tomson** T, Battino D. Teratogenicity of antiepileptic drugs: state of the art. *Curr Opin Neurol* 2005;18:135-140.

**Torfs** CP, Kaatz EA, Bateson TF, Lam PK, Curry CJ. Maternal medications and environmental exposure as risk factors for gastroschisis. *Teratology* 1996;54:84-92.

**Trocino** RA, Akazawa S, Ishibashi M, Matsumoto K, Matsuo H, Yamamoto H, Goto S, Urata Y, Kondo T, Nagataki S. Significance of glutathione depletion and oxidative stress in early embryogenesis in glucose-induced rat embryo culture. *Diabetes* 1995;44:992–998.

**Trotta** F, Da Cas R, Spila AS, Gramegna M, Venegoni M, Zocchetti C et al., Evaluation of safety of A/H1N1 pandemic vaccination during pregnancy: cohort study. *BMJ* 2014;348:361.

**Tuchmann-Duplessis**, H., Embryonic clinical pharmacology. In Speight, T.M. (a cura di), *Avery's drug treatment: principles and practice of clinical pharmacology and therapeutics*, III ed. Auckland, Adis Press, 1987:65-78.

**Tunncliff** G. Molecular basis of buspirone's anxiolytic action. *Pharmacol Toxicol*;1991;69:149–156.

**U.S. Food and Drug Administration**. Code of Federal Regulations, Title 21, Vol. 4. Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 2003, 21–32.

- Vacca L, Hutchings DE:** Effect of maternal vitamin A excess on S-100 in neonatal rat cerebellum: a preliminary study. *Dev Psychobiol.*1977;10(2):171-176.
- Vajda FJ, Hitchcock A, Graham J, Solinas C, O'brien TJ, Lander CM, Eadie MJ:** Foetal malformations and seizure control: data of the Australian Pregnancy Registry. *Eur J Neurol.* 2006;13(6):645-654.
- Van Allen MI.** Structural anomalies resulting from vascular disruption. *Pediatr Clin North Am* 1992;39:255–277.
- Van der Put NMJ, van Straaten HWM, Trijbels FJM, Blom HJ.** Folate, homocysteine and neural tube defects: an overview. *Exp Biol Med* 2001;226:243–270.
- Vandrie DM, Puri S, Upton RT, DeMeester LJ:** Adenosquamous carcinoma of the cervix in a woman exposed to diethylstilbestrol in utero. *Obstet Gynecol.* 1983;61:84-87.
- Vane JR, Bakhle YS, Botting RM.** Cyclooxygenases 1 and 2. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998;38:97–120.
- Vargas FR, Schuler-Faccini L, Brunoni D, Kim C, Meloni VFA, Sugayama SMM, Albano L, Llerena JC Jr, Almeida JCC, Duarte A et al.** Prenatal exposure to misoprostol and vascular disruption defects: a case–control study. *Am J Med Genet* 2000;95:302–306.
- Varju P, Katarova Z, Madarasz E, Szabo G.** GABA signalling during development: new data and old questions. *Cell Tissue Res* 2001; 305:239–246.
- Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, Gilhus NE.** Pregnancy, delivery, and outcome for the child in maternal epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:2130–2139.
- Vila Ceren C, Demestre Guasch X, Raspall Torrent F, Elizari Saco MJ, Sala Castellvi P, Martinez Nadal S:** Topiramate and pregnancy. Neonate with bone anomalies. *An Pediatr (Barc).* 2005;63(4):363-365.
- Votta, R.A., Parada, O.H. Windgrad, R.H. et al.,** Furosemide action on the creatinine concentration of amniotic fluid. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1975;123:621-624.
- Weinstock M:** Alterations induced by gestational stress in brain morphology and behaviour of the offspring. *Prog Neurobiol.* 2001;65(5):427-451.
- Wellfelt K, Skoold AC, Wallin A, Danielsson BR.** Teratogenicity of the class III antiarrhythmic drug almokalant. Role of hypoxia and reactive oxygen species. *Reprod Toxicol* 1999;13:93–101.
- Wells PG, Bhuller Y, Chen CS, Jeng W, Kasapinovic S, Kennedy JC, Kim PM, Laposa RR, McCallum GP, Nicol CJ et al.** Molecular and biochemical mechanisms in teratogenesis involving reactive oxygen species. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005;207:354–366.
- Wells PG, Kim PM, Laposa RR, Nicol CJ, Parman T, Winn LM.** Oxidative damage in chemical teratogenesis. *Mutat Res* 1997; 396:65–78.
- Wells PG, Winn LM:** Biochemical toxicology of chemical teratogenesis. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 1996;31(1):1-40.



- Werler** MM, Mitchell AA, Hernandez-Diaz S, Honein MA. Use of over-the-counter medications during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193:771–777.
- Werler** MM, Sheehan JE, Hayes C, Mitchell AA, Mulliken JB. Vasoactive exposures, vascular events, and hemifacial microsomia. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004;70:389-395.
- Werler** MM, Sheehan JE, Mitchell AA. Maternal medication use and risks of gastroschisis and small intestinal atresia. *Am J Epidemiol.* 2002;155(1):26–31.
- Werler** MM. Teratogen update: pseudoephedrine. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2006;76(6):445–452.
- Williams** G, King J, Cunningham M, Stephan M, Kerr B, Hersh JH: Fetal valproate syndrome and autism: additional evidence of an association. *Dev Med Child Neurol.* 2001;43(3):202-206.
- Wilson** JG, Roth CB, Warkany J. An analysis of the syndrome of malformations induced by maternal vitamin A deficiency. Effects of restoration of vitamin A at various times during gestation. *Am J Anat* 1953;92:189–217.
- Wilson**, J.G., Experimental studies on congenital malformations. *Journal of Chronic Diseases* 1959;10:11-130.
- Winn** LM, Wells PG. Maternal administration of superoxide dismutase and catalase in phenytoin teratogenicity. *Free Radic Biol Med* 1999;26:266–327.
- Winship** KA, Cahal DA, Weber JCP, Griffin JP. Maternal drugs histories and central nervous system anomalies. *Arch Dis Child* 1984;59:1052-1060.
- Wisner** KL, Zarin DA, Holmboe ES, Appelbaum PS, Gelenberg AJ, Leonard HL, Frank E. Risk benefit decision making for treatment of depression during pregnancy. *Am J Psychiatry.* 2000;157(12):1933-1940.
- World Health Organization.** Influenza vaccines: WHO position paper. *WklyEpidemol Rec* 2005;80(33);277-288.
- WWW.farmacovigilanza.org**
- Yaris** F, Kadioglu M, Kesim M, Ulku C, Yaris E, Kalyoncu NI, Unsal M: Newer antidepressants in pregnancy: prospective outcome of a case series. *Reprod Toxicol.* 2004;19(2):235-238.
- Yavarone** MS, Shuey DL, Sadler TW, Lauder JM. Serotonin uptake in the ectoplacental cone and placenta of the mouse. *Placenta* 1993a;14:149–161.
- Yoon** PW, Rasmussen SA, Lynberg MC, Moore CA, Anderka M, Carmichael SL, et al., The National Birth Defects Prevention Study. *Public Health Rep* 2001;116:32-40.
- Yu** WK, Wells PG. Evidence for lipoxygenase-catalyzed bioactivation of phenytoin to a teratogenic reactive intermediate: in vitro studies using linoleic acid-dependent soybean lipoxygenase, and in vivo studies using pregnant CD 1 mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1995;131:1–12.
- Zaken** V, Kohen R, Ornoy A. The development of antioxidant defense mechanism in young rat embryos in vivo and in vitro. *Early Pregnancy* 2000;4:110–123.

**Zhang** HY, Luo GA, Liang QL, Wang Y, Yang HH, Wang YM, Zheng XY, Song XM, Chen G, Zhang T et al. Neural tube defects and disturbed maternal folate- and homocysteine-mediated one-carbon metabolism. *Exp Neurol* 2008;212:515–521.

**Zierler** S, Rothman KJ. Congenital heart disease in relation to maternal use of Benedictin and other drugs in early pregnancy. *N Engl J Med* 1985;313:347-352.

**Zuckerman** B, Amaro H, Bauchner H, Cabral H. Depressive symptoms during pregnancy: relationship to poor health behaviors. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;160:1107-1011.