

# FARMACI ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI (FANS) IN GRAVIDANZA

*A cura della Dott.ssa Caterina Palleria*

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) sono tra i farmaci più comunemente prescritti alle donne in gravidanza per il trattamento del dolore di varia natura (1). Vi sono diverse condizioni patologiche croniche che richiedono l'uso di farmaci analgesici. Differenti possono essere le cause del dolore cronico in gravidanza, condizioni muscolo-scheletriche, fibromialgia, dolore neuropatico, emicrania. Tutti i FANS possono causare effetti avversi embrio-fetali e neonatali, pertanto il loro impiego richiede una attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio. Secondo le linee guida della FDA, la maggior parte dei FANS appartengono alla categoria B (2). Il presente articolo tenta di riassumere i dati disponibili sui possibili effetti nocivi dell'uso cronico di analgesici in gravidanza.

## COMPLICANZE DELLA GRAVIDANZA

Diversi studi hanno suggerito un aumento del rischio di aborto spontaneo associato all'uso di FANS (3,4,5), tuttavia tali dati non sono dirimenti e una successiva analisi di regressione non ha confermato tale rischio confrontando due studi (6). Un ulteriore studio ha trovato un rischio aumentato in seguito all'assunzione di Acido acetilsalicilico (ASA) e altri FANS, mentre nessun evidente rischio per paracetamolo (7, 8). Dati di letteratura hanno evidenziato un'associazione seppur debole tra l'uso di FANS e rischio di preeclampsia (OR = 1,10, 95% CI 1,06-1,13 e OR = 1,11, 95% CI 1,03-1,19, rispettivamente) e in misura minore di emorragia (9). Questo dato è stato confermato in seguito da Rebordosa et al. (2009), che hanno riscontrato un maggior rischio di preeclampsia in seguito all'esposizione a FANS nel primo trimestre di gravidanza, ed inoltre un maggior rischio di tromboembolia (10).

## RISCHI PER IL FETO

Alcuni studi retrospettivi hanno suggerito una associazione tra paracetamolo e gastroschisi (11,12), tale rischio è stato documentato anche in seguito all'assunzione di ASA (11, 13-15). Nel 2011, Kristensen et al. hanno dimostrato che la somministrazione di paracetamolo (150-350 mg/kg) ha determinato una alterazione della distanza anogenitale ed una riduzione della produzione testicolare di prostaglandina D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>) e testosterone nei ratti trattati (16). Pochi studi hanno riscontrato la mancata discesa del testicolo nei bambini nati da madri che avevano assunto paracetamolo (17,18). Un effetto antiandrogeno come postulato da Kristensen (16) potrebbe determinare l'insorgenza di ipospadia in seguito all'esposizione precoce in

gravidanza, anche se tale dato non è stato riscontrato in precedenti studi (9). Alcuni studi hanno sottolineato che l'esposizione prenatale a FANS può aumentare il rischio di anomalie congenite (es. difetti del setto interventricolare, celosomia, ernia diaframmatica e ritardo di crescita intrauterina) (19-23). Per quanto concerne il rischio cardiovascolare un'analisi dettagliata dell'associazione tra FANS e difetti cardiovascolari è stata condotta da Kallen e Otterblad Olausson (24), dimostrando un effetto relativamente lieve sul cuore dovuto in particolare all'uso di naprossene. In uno studio canadese, basato sui dati prescrittivi di FANS, si è riscontrato un aumentato rischio di difetti del setto cardiaco, anche se in tale studio è stato rilevato un altrettanto elevato tasso di malformazioni cardiache (7%) nei non esposti che indica la probabile inclusione nell'analisi di dati non certi (25).

L'**acido acetilsalicilico** è il farmaco di cui si hanno più informazioni. Ci sono alcuni dati sulla correlazione, anche se non confermati, tra l'esposizione fetale all'aspirina e il rischio di anomalie congenite e basso peso alla nascita (26). Inoltre l'aspirina può prolungare il travaglio (27) con un rischio maggiore di emorragia peripartum ed inibizione della funzione piastrinica neonatale fino a 5 giorni dopo la nascita (28). Sebbene la terapia con aspirina a basse dosi (60-80 mg/die) non sia stata associata a complicanze materne o neonatali (29) dosi maggiori sembrano aumentare il rischio di sanguinamento intracranico nei neonati nati prima della 35a settimana di gestazione (30).

L'**indometacina** è considerata sicura per un breve periodo di trattamento. Nel primo trimestre di gravidanza, non sembra aumentare il rischio di malformazioni fetali. Anche se è efficace nel trattamento del travaglio prematuro (31) il suo utilizzo sembra causare la chiusura prematura del dotto di Botallo (32). Si consiglia di non assumere indometacina oltre la 32a settimana di gestazione, in quanto può provocare ipertensione polmonare persistente del neonato (PPHN) dovuta alla costrizione duttale o ad oligoidramnios (33). Altre complicazioni includono il dotto arterioso pervio, la disfunzione renale, l'enterocolite necrotizzante, la perforazione intestinale, il sanguinamento intracranico e lesioni cerebrali cistiche. Tuttavia, tali complicanze sono rare, e di solito possono essere evitate sospendendo il trattamento una o più settimane prima del parto.

L'assunzione di **ibuprofene** non sembra determinare difetti congeniti, anche se il suo utilizzo, così come per il naprossene, può causare la riduzione del diametro del dotto arterioso portando ad oligoidramnios e ad un moderato restringimento del dotto di Botallo (34), tuttavia il suo utilizzo nel primo trimestre di gravidanza non sembra associato ad un elevato rischio di PPHN (35).

Nessuna evidenza di difetti congeniti da **ketorolac e ketoprofene** è emersa dagli studi in modelli animali. Tuttavia alcuni dati suggeriscono un aumento del rischio di sanguinamento (36).

Il **diclofenac** sembra relativamente sicuro se assunto durante il primo trimestre della gravidanza (37), tuttavia sono stati riportati 3 casi di nefrotossicità neonatale in seguito all'assunzione materna (38).

Alcuni studi hanno trovato un'associazione tra uso materno di **paracetamolo** e aumento del rischio di asma nel nascituro (39, 40, 41). Al contrario, più recentemente Kallen et al., (2013) non hanno trovato correlazione tra l'uso materno di paracetamolo e aumento del rischio di asma infantile, anche se l'analisi è stata complicata dalla presenza di fattori di confondimento quali asma materno (42).

Pochi i dati disponibili sugli effetti prenatali degli **inibitori selettivi delle COX-2** pertanto rientrano nella categoria di rischio C (43).

## **EFFETTI A LUNGO TERMINE SUL NASCITURO**

Quattro studi hanno indagato sulla possibile associazione tra l'uso materno di analgesici durante la gravidanza e alterazioni neuropsichiatriche nel nascituro. Il primo studio, riscontrò un'associazione tra uso materno di aspirina e basso quoziente intellettivo del bambino, mentre nessuna associazione con paracetamolo (44). Nello studio *MoBa*, gli autori hanno evidenziato un'associazione tra uso materno di paracetamolo per più di 4 settimane e alterazioni psicomotorie nei bambini a tre anni di follow-up (45). Un altro studio ha valutato l'associazione dell'esposizione prenatale a paracetamolo e il disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) nel bambino all'età di sette anni (46). Questi dati sono stati confermati dal quarto studio, condotto in Nuova Zelanda sulla base di interviste riguardanti l'uso di farmaci durante la gravidanza, e la diagnosi di ADHD nel range di età 7-11 (47). Inoltre l'assunzione di paracetamolo tra la 20a e la 32a settimana di gestazione è stata associata ad un aumento del rischio di asma nel nascituro a 30-42 mesi di età (48). Ulteriori studi condotti dagli stessi autori, hanno suggerito un'ulteriore associazione con lo sviluppo tardivo di asma e con aumentati livelli di immunoglobuline E (49). Da allora sono stati condotti diversi studi per valutare tale rischio. Nell'ultima review di Cheelo et al. (2012), il rischio relativo (RR) in seguito all'esposizione nel primo trimestre di gravidanza, è stato di 1.39 (95% CI 1.01-1.91), dopo il terzo trimestre è stato di 1.17 (95% CI 1.04-1.31) e dopo il secondo e terzo trimestre di 1.49 (95% CI 1.37-1.63) (50). Gli autori hanno ipotizzato che il possibile legame tra l'uso di analgesici durante la gravidanza e l'asma infantile possa essere collegato alla nascita pretermine, che rappresenta un fattore di rischio per l'asma.

**L'ANTIDOLORIFICO DI PRIMA SCELTA È IL PARACETAMOLO**

**IN CASO DI MANCATA EFFICACIA, SI PUÒ RICORRERE ALL'ACIDO ACETILSALICILICO,  
ALL'IBUPROFENE E ALL'INDOMETACINA PER BREVI PERIODI, AL DOSAGGIO MINIMO EFFICACE  
E NON OLTRE IL SECONDO TRIMESTRE**

## Bibliografia

1. Bonati M, Bortulus R, Marchetti F, Romero M, Tognoni G. Drug use in pregnancy; an overview of epidemiological (drug utilization) studies. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 38:325-8.
2. Briggs GG, Freeman R, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk*. 5th eds. Baltimore:Williams and Wilkins; 1998.
3. Howards PP, Hertz-Picotto I, Poole I. Conditions from differential left truncation. *Am J Epidemiol.* 2007; 165:444–52.
4. Nakhai-Pour H, Broy P, Sheehy O, Be ´rard A. Use of nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *CMAJ.* 2011; 183:1713–9.
5. Be ´rard A, Kori S. Dihydroergotamine (DHE) use during gestation and the risk of adverse pregnancy outcomes. *Headache.* 2012;52: 1085–92.
6. Edwards DR, Aldridge T, Baird DD, et al. Periconceptional over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drug exposure and risk of spontaneous abortion. *Obstet Gynecol.* 2012; 120:113–22.
7. De-Kun L, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ.* 2003; 327:368.
8. Rebordosa C, Kogevinas M, Bech BH. Use of acetaminophen during pregnancy and risk of adverse pregnancy outcomes. *Int J Epidemiol.* 2009; 38:706–14.
9. Ka ´lle ´n B. *Drugs during Pregnancy*. New York: Nova Biomedical Books; 2009.
10. Rebordosa C, Zelop CM, Kogevinas M, Sørensen HT, Olsen J. Use of acetaminophen during pregnancy and risk of preeclampsia, hypertensive and vascular disorders: a birth cohort. *J MatFetal Neonatal Med.* 2010; 23:371–8.
11. Werler MM, Mitchell AA, Shapiro S. First trimester maternal medication use in relation to gastroschisis. *Teratology.* 1992; 45:361–7.
12. Werler MM, Sheehan JE, Mitchell AA. Maternal medication use and risks of gastroschisis and small intestinal atresia. *Am J Epidemiol.* 2002; 155:26–31.
13. Torfs CP, Katz EA, Bateson TF, Lam PK, Curry CJR. Maternal medications and environmental exposures as risk factors for gastroschisis. *Teratology.* 1996; 54:84–92.
14. Martinez-Fri ´as ML, Rodr ´ıguez-Pinilla E, Prieto L. Prenatal exposure to salicylates and gastroschisis: a case-control study. *Teratology.* 1997; 56:241–3.
15. Drongowski RA, Smith RK Jr, Coran AG, Klein MD. Contribution of demographic and environmental factors to the etiology of gastroschisis: a hypothesis. *Fetal Diagn Ther.* 1991; 6:14–27
16. Kristensen DM, Hass U, Lesne ´ L, et al. Intrauterine exposure to mild analgesics is a risk factor for development of male reproductive disorders in human and rat. *Hum Reprod.* 2011; 26:235–44.
17. Søndergaard Jensen M, Rebordosa C, Thulstrup AM et al. Maternal use of acetaminophen, ibuprofen, and acetylsalicylic acid during pregnancy and risk of cryptorchidism. *Epidemiology* 2010; 21:779–85.
18. Snidjer CA, Kortenkamp A, Steegers EAP, et al. Intrauterine exposure to mild analgesics during pregnancy and the occurrence of cryptorchidism and hypospadias in the offspring. *The Generation R Study. Hum Reprod.* 2012; 27:1191–201.

19. Cappon GD, Gupta U, Cook JC. Comparison of the developmental toxicity of aspirin in rabbits when administered throughout organogenesis or during sensitive windows of development. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2003; 68:47-56.
20. Cook JC, Jacobson CF, Gao F, Tassinari MS, Hurtt ME, DeSesso JM. Analysis of the nonsteroidal antiinflammatory drug literature for potential developmental toxicity in rats and rabbits. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2003; 68:5-26.
21. Burdan F, Szumilo J, Dudka J, Korobowicz A, Klepacz R. Congenital ventricular septal defects and prenatal exposure to cyclooxygenase inhibitors. *Braz J Med Biol Res* 2006; 39:925-34.
22. Burdan F, Szumilo J, Dudka J, Korobowicz A, Klepacz R. Celosomy is associated with prenatal exposure to cyclooxygenase inhibitors. *Pharmacol Res* 2006; 53:287-92.
23. Hernandez RK, Werler MM, Romitti P, Sun L, Anderka M. National Birth Defects Prevention Study. Nonsteroidal antiinflammatory drug use among women and the risk of birth defects. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 228.e1-8.
24. Källén B, Otterblad Olausson P. Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect. *Reprod Toxicol*. 2003; 17:255–63.
25. Ofori B, Oraichi D, Blais L, Ray E, Bernard A. Risk of congenital anomalies in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a nested case-control study. *Birth Def Res (Part B)*. 2006; 77:268–79.
26. Hertz-Picciotto I, Hopenhayn-Rich C, Golub M, Hooper K. The risks and benefits of taking aspirin during pregnancy. *Epidemiol Rev* 1990; 12:108-48.
27. Niebyl JR. Nonanesthetic drugs during pregnancy and lactation. In Chestnut DH, ed. *Obstetric anesthesia: principles and practice*. St. Louis: Mosby; 1994. p. 229-40.
28. Stuart MJ, Gross SJ, Elrad H, Graeber JE. Effects of acetylsalicylic acid ingestion on maternal and neonatal hemostasis. *N Engl J Med* 1982; 307:909-12.
29. James AH, Brancazio LR, Price T. Aspirin and reproductive outcomes. *Obstet Gynecol Surv* 2008; 63:49-57.
30. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1990.
31. Garza J, Clayton N, Kaviani A, Maher TJ, Fauza D. In situ inhibition of uterine activity by indomethacin: possible relevance to preterm labor prevention after fetal surgery. *J Pediatr Surg* 2004; 39:1173-5.
32. Moise KJ, Huhta JC, Sharif DS, Ou CN, Kirshon B, Wasserstrum N et al. Indomethacin in the treatment of premature labor: effects on the fetal ductus arteriosus. *N Engl J Med* 1988; 319:327-31.
33. Norton ME. Teratogen update: fetal effects of indomethacin administration during pregnancy. *Teratology* 1997; 56:282-92.
34. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1990.
35. Van Marter LJ, Hernandez-Diaz S, Werler MM, Louik C, Mithcell AA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs in late pregnancy and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 2013; 131:79-87.
36. Dordoni PL, Della Ventura M, Stefanelli A, Iannace E, Paparella P, Rocca B et al. Effect of ketorolac, ketoprofen and nefopam on platelet function. *Anaesthesia* 1994; 49:10469.
37. Cassina M, De Santis M, Cesari E, van Eijkeren M, Berkovitch M, Eleftheriou G et al. First trimester diclofenac exposure and pregnancy outcome. *Reprod Toxicol* 2010; 30:401-4.

38. Phadke V, Bhardwaj S, Sahoo B, Kanhere S. Maternal ingestion of diclofenac leading to renal failure in newborns. *Pediatr Nephrol.* 2012; 27:1033-6.
39. Persky V, Piorkowski J, Hernandez E, Chavez N, WagnerCassanova C, Vergara C et al. Prenatal exposure to acetaminophen and respiratory symptoms in the first year of life. *Ann Allergy Asthme Immunol* 2008; 101:271-8.
40. Evers S, Weatherall M, Jefferies S, Beasley R. Paracetamol in pregnancy and the risk of wheezing in offspring: a systematic review and meta-analysis. *Clin Experiment Allergy* 2011; 41:482-9.
41. Henderson AJ, Shaheen SO. Acetaminophen and Asthma. *Pediatric Respiratory Reviews* 2013; 14:9-16.
42. Kallen B, Finnstrom O, Nygrn K-G, Otterblad Olausson P. Maternal drug use during pregnancy and asthma risk among children. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24:28-32
43. Briggs GG, Freeman R, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk.* 5th eds. Baltimore: Williams and Wilkins; 1998.
44. Streissguth AP, Treder RP, Barr HM, et al. Aspirin and acetaminophen use by pregnant women and subsequent child IQ and attention decrements. *Teratology.* 1987; 35:211–9.
45. Brandlistuen RE, Ystrom E, Nulman I, Koren G, Nordeng H. Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: a sibling-controlled cohort study. *Int J Epidemiol.* 2013; 42:1702–13.
46. Liew Z, Ritz B, Rebordosa C, Lee P-C, Olsen J. Acetaminophen use during pregnancy, behavioral problems, and hyperkinetic disorders. *JAMA Pediatr.* 2014; 168:313–20.
47. Thompson JMD, Waldie KE, Wall CR, et al. Associations between acetaminophen use during pregnancy and ADHD symptoms measured as ages 7 and 11 years. *PlosOne.* 2014; 9: e108210.
48. Shaheen SO, Newson RB, Sherriff A, et al. Paracetamol use in pregnancy and wheezing in early childhood. *Thorax.* 2002; 57:958–63.
49. Shaheen SO, Newson RB, Henderson AJ, et al. Prenatal paracetamol exposure and risk of asthma and elevated immunoglobulin E in childhood. *Clin Exp Allergy.* 2005; 35:18–25.
50. Cheelo M, Lodge CJ, Dharmage SC, et al. Paracetamol exposure in pregnancy and early childhood and development of childhood asthma: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2012.