

ANTIDEPRESSIVI IN GRAVIDANZA

A cura della Dott.ssa Caterina Palleria

La depressione è comune durante la gravidanza e l'uso di antidepressivi durante la gestazione è aumentata ad un tasso costante negli ultimi 20 anni (1). La percentuale delle donne che durante la gravidanza presenta una sintomatologia depressiva oscilla tra il 14% e il 23% (2,3). In particolare, nelle donne con una pregressa storia di disturbi dell'umore, la gravidanza sembra essere un fattore di rischio con un tasso di ricaduta fino al 68% nelle donne che hanno sospeso la terapia durante la gravidanza, e di circa il 26% in coloro che hanno mantenuto la terapia (2). Sebbene negli ultimi anni l'uso degli inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI) sia aumentato drasticamente, e rappresenti la classe più usata di antidepressivi durante la gravidanza (4), i dati relativi alla loro sicurezza sono limitati. Diversi studi hanno valutato l'entità delle malformazioni congenite dovute all'esposizione a SSRI durante la gravidanza, quando impiegati nel primo trimestre di gravidanza, ma attualmente non ci sono evidenze certe riguardo un possibile aumento del rischio di malformazioni maggiori con l'utilizzo di tali farmaci. Una recente revisione ha evidenziato che la maggior parte degli SSRI ha un rischio teratogeno sostanzialmente sovrapponibile a quello dei controlli non esposti (5,6). Per alcuni antidepressivi (mirtazapina, venlafaxina, escitalopram, duloxetina) le evidenze sul livello di rischio sono ancora numericamente poco consistenti e necessitano di essere chiarite da ulteriori studi di farmacovigilanza (5). Effetti più rilevanti e significativi si sono riscontrati in donne trattate con dosi elevate di antidepressivi e per diverse settimane prima dal parto (7,8). Le malformazioni congenite maggiormente riscontrate riguardano le malformazioni cardiache, il sistema nervoso centrale, l'apparato scheletrico, le labbra e il palato, tuttavia sul rischio cardiovascolare da paroxetina abbiamo tuttora dei risultati non definitivi e spesso contraddittori (9-16). Oltre al rischio teratogeno (malformazioni congenite) l'uso di antidepressivi in gravidanza potrebbe essere responsabile di tossicità neonatale, quali sintomi da sospensione che tuttavia si sono dimostrati non gravi e reversibili entro un paio di settimane (17,18). Inoltre, un recente e ampio studio condotto negli Stati Uniti ha prodotto evidenze sul potenziale aumento del rischio di ipertensione polmonare persistente del neonato (PPHN) associato all'uso di SSRI nell'ultimo trimestre di gravidanza, tuttavia l'aumento del rischio è apparso basso e più modesto di quanto suggerito da precedenti studi (19) (tabella 1). Non sono al momento disponibili evidenze forti sul possibile rischio a lungo termine nei bambini come disturbi neurocomportamentali (20), anche se ci sono state alcune segnalazioni di lieve ritardo nello sviluppo motorio (21).

TABELLA 1. RISCHI ASSOCIATI AL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO CON SSRI IN GRAVIDANZA

- Aborto spontaneo
- Parto pretermine
- Basso peso alla nascita
- Malformazioni maggiori
- Ipertensione polmonare persistente nel neonato
- Sindrome da tossicità neonatale

Tuttavia sebbene sia molto difficile stabilire l'esatto impatto che una depressione in gravidanza possa avere sullo sviluppo fetale, indipendentemente da altri fattori di rischio associati, diversi studi hanno evidenziato una correlazione tra depressione materna ed aumentata incidenza di aborti spontanei, metrorragie, parti prematuri, neonati con basso peso alla nascita, diminuita circonferenza cranica, bassi punteggi di Apgar (22-26) (tabella 2). Ancora di più, l'improvvisa sospensione del trattamento durante la gravidanza in donne già in trattamento farmacologico potrebbe aumentare il rischio di ricadute depressive (fino al 70%). In aggiunta uno stato depressivo, anche se di modesta gravità, non trattato in gravidanza, rappresenta un fattore di rischio per l'insorgenza di una depressione postpartum, è noto che circa il 40% di queste siano state precedute da stati depressivi durante la gravidanza (depressioni antepartum) (27). Pertanto nella prescrizione degli antidepressivi lo specialista deve valutare attentamente i rischi potenziali derivanti dal trattamento farmacologico e i rischi relativi al mancato trattamento del disturbo.

TABELLA 2. RISCHI ASSOCIATI AL MANCATO TRATTAMENTO DELLA DEPRESSIONE IN GRAVIDANZA

Rischi per la gestante	Rischi per il nascituro
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Comportamento Autolesivo ▪ Abuso Di Sostanze Illecite ▪ Depressione post partum ▪ Distacco Placentare ▪ Emorragie Intrauterine ▪ Aborto Spontaneo 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Basso Peso Alla Nascita ▪ Basso Punteggio Di Apgar ▪ Necessità Di Cure Intensive

Una review del 2012 ha valutato i rischi dei disturbi ansiosi e/o depressivi non trattati dimostrando che i nati da madri depresse e/o ansiose durante la gravidanza hanno una maggiore probabilità di sviluppare nell'adolescenza disturbi dell'umore e d'ansia (28).

Pertanto la gestione di una paziente in gravidanza con disturbi dell'umore richiede un'attenta analisi dei rischi e dei benefici derivanti dal trattamento e anche quelli derivanti dal mancato trattamento (7). Attualmente non esistono delle linee guida valide pertanto la gestione si deve basare sulle poche evidenze disponibili e sul giudizio clinico. Inoltre può essere utile prendere in considerazione la tabella della Food and Drug Administration (FDA) che distingue per categorie i farmaci da utilizzare in gravidanza in base ai rischi sul feto evidenziati nella letteratura. Secondo tale classificazione la maggior parte degli antidepressivi SSRI rientrano nella categoria di rischio C mentre paroxetina categoria D (tabella 3).

TABELLA 3. RISCHIO TERATOGENICO DI ALCUNI ANTIDEPRESSIVI SECONDO LA FDA	
A = Minor rischio; D = Maggior rischio	
SSRI	CATEGORIA DI RISCHIO
FLUOXETINA	C
SERTALINA	C
FLUVOXAMINA	C
ESCITALOPRAM	C
CITALOPRAM	C
PAROXETINA	D
SNRI	
MIRTAZAPINA	C
VENLAFAXINA	C
DULOXETINA	C
TCA	
AMITRIPTILINA	C
DESIPRAMINA	C
IMIPRAMINA	C
NORTRIPTILINA	D

Fascia A: Studi adeguati e ben controllati eseguiti nelle donne gravide non hanno mostrato un aumentato rischio di anomalie fetali in alcun trimestre della gravidanza. Fascia B: Studi su animali non hanno mostrato prova di danni per il feto, tuttavia non sono disponibili studi controllati nelle donne in gravidanza. Oppure: Studi su animali hanno dimostrato un effetto avverso, ma studi adeguati e ben controllati eseguiti nelle donne gravide non hanno potuto dimostrare alcun rischio fetale in alcun trimestre. Fascia C: Studi su animali hanno dimostrato un effetto avverso e non ci sono studi adeguati e ben controllati eseguiti nelle donne gravide. Oppure: Non sono stati eseguiti studi animali e non ci sono studi adeguati e ben controllati eseguiti nelle donne gravide. I farmaci possono essere dati solo se il beneficio potenziale giustifica il rischio potenziale per il feto. Fascia D: Studi adeguati e ben controllati o studi osservazionali nelle donne gravide hanno dimostrato un rischio per il feto. Tuttavia, i benefici della terapia possono superare il rischio potenziale. Per esempio, il farmaco può essere accettabile se prescritto come salvavita o per una grave malattia per la quale farmaci più sicuri non possono essere usati o sono inefficaci. Fascia X: Studi adeguati e ben controllati o studi osservazionali in animali o donne gravide hanno dato prova di causare anomalie o rischi per il feto; il rischio dell'uso in gravidanza è chiaramente prevalente rispetto a qualsiasi possibile beneficio. Il farmaco è controindicato in donne in gravidanza e in età fertile.

CONCLUDENDO non esistono dati attualmente disponibili sulla sicurezza dei farmaci antidepressivi in gravidanza, tuttavia tra le classi attualmente disponibili quella degli SSRI rappresenta quella con il maggiore numero di studi relativi al profilo di sicurezza in gravidanza. Dal punto di vista clinico, è utile fare riferimento ad alcuni principi e raccomandazioni generali nelle donne in gravidanza, per le quali si deve valutare l'introduzione di una terapia antidepressiva o per le quali si renda necessario il proseguimento di un trattamento farmacologico già in atto.

RACCOMDAZIONI GENERALI

1. Valutare la reale necessità di un trattamento farmacologico
2. Laddove il trattamento farmacologico si renda necessario, utilizzare come farmaci di prima scelta gli SSRI in virtù della consistente mole di studi sulla teratogenesi e tossicità neonatale
3. Utilizzare tali farmaci alla minima dose efficace ed eventualmente frazionati nel corso della giornata onde evitare picchi ematici
4. Evitare associazioni di farmaci
5. Ridurre gradualmente, fino a sospendere, il farmaco in prossimità del parto, in modo da eludere i fenomeni di tossicità neonatale
6. Provvedere ad un regolare e attento monitoraggio strumentale dello sviluppo fetale durante la gestazione.

Tratto da Goracci et al., 2015

BIBLIOGRAFIA

1. Cooper WO, Willy ME, Pont SJ et al. Increasing use of antidepressants in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:544.
2. Sackett JC, Weller RA, Weller EB. Selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy and possible neonatal complication. *Curr Psychiatry Rep* 2009; 11: 253-7.
3. Evans J, Eron J, Francomb H, et al. Cohort study of depressed mood during pregnancy and after childbirth. *BMJ* 2001; 323: 257-60.
4. Bellantuono C. *Psicofarmaci in Gravidanza*. Alpes Italia, Roma, 2013.
5. Goracci A, Valdagno M, Maltinti E, Sillari S, Fagiolini A. Antidepressant use in pregnancy: a critical review of the risk and benefits *Riv Psichiatr* 2015; 50: 118-126.
6. Cesario Bellantuono, *Antidepressivi in gravidanza e rischio di malformazioni: quali evidenze dalla ricerca clinica?* in *Scienze e Ricerche* n. 8, giugno 2015; 77-79.
7. Bellantuono C, Migliarese G, Imperadore G. L'impiego dei farmaci antidepressivi in gravidanza. *Recenti Prog Med* 2006; 97: 94-107.5
8. Einarson A, Choi J, Einarson TR, Koren G. Incidence of major malformations in infants following antidepressant exposure in pregnancy: result of a large prospective cohort study. *Can J Psychiatry* 2009; 54: 242-6.
9. Louik C, Lin AE, Werler MM et al. First-trimester use of selective serotonin-reuptake inhibitors and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2007; 356:2675–83.
10. Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen SA et al., National Birth Defects Prevention Study. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2007; 356:2684–92.
11. Kornum JB, Nielsen RB, Pedersen L et al. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors during early pregnancy and risk of congenital malformations: updated analysis. *Clin Epidemiol* 2010; 2:29–36.
12. Berard A, Ramos E, Rey E et al. 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.
13. Malm H. Prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and infant outcome. *Ther Drug Monit* 2012; 34:607–14.
14. Berard A, Zhao JP, Sheehy O. Sertraline use during pregnancy and the risk of major malformations. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212:795.
15. Bérard A, Iessa N, Chaabane S, Muanda FT, Boukhris T, Zhao JP. The risk of major cardiac malformations associated with paroxetine use during the first trimester of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2016; 81:589-604.
16. Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L, et al. Antidepressant exposure during pregnancy and congenital malformations: is there an association? A systematic review and meta-analysis of best evidence. *J Clin Psychiatry*. 2013; 74:293-308.
17. Levinson-Castiel R, Merlob P, Linder N, Sirota L, Klinger G. Neonatal abstinence after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors in term infants. *Arch Pediatr Adolesc* 2006; 160: 173-6.
18. Eleftheriou G, Butera R, Cotti Cottini F, Bonati M, Farina M. Neonatal toxicity following maternal citalopram treatment. *Fetal Pediatr Pathol*. 2013; 32:362-6.

19. Huybrechts KF, Bateman BT, Palmsten K, Desai RJ, Patorno E, Gopalakrishnan C, Levin R, Mogun H, Hernandez-Diaz S. Antidepressant use late in pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *JAMA*. 2015; 313:2142-51.
20. Sørensen MJ, Grønberg TK, Christensen J, Parner ET, Vestergaard M, Schendel D, Pedersen LH. Antidepressant exposure in pregnancy and risk of autism spectrum disorders. *Clin Epidemiol*. 2013;5: 449-59.
21. Casper RC, Fleisher BE, Lee-Ancajas JC, Gilles A, Gaylor E, DeBattista A, Hoyme HE. Follow-up of children of depressed mothers exposed or not exposed to antidepressant drugs during pregnancy. *J Pediatr*. 2003; 142:402-8.
22. Orr ST, Miller CA. Maternal depressive symptoms and the risk of poor pregnancy outcome. Review of the literature and preliminary findings. *Epidemiol Rev* 1995; 17: 165-171. 35.
23. Steer RA, Scholl TO, Hediger ML, Fischer RL. Self-reported depression and negative pregnancy outcomes. *J Clin Epidemiol* 1992; 45: 1093-1099. 36.
24. Bonari L, Pinto N, Ahn E, Einarson A, Steiner M, Koren G. Perinatal risks of untreated depression during pregnancy. *Can J Psychiatry* 2004; 49: 726735. 37.
25. Misri S, Oberlander TF, Fairbrother N, Carter D, Ryan D, Kuan AJ, et al. Relation between prenatal maternal mood and anxiety and neonatal health. *Can J Psychiatry* 2004; 49: 684-689.
26. Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L, et al. The impact of maternal depression during pregnancy on perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*; 2013; 74, e321-e241.
27. Galbally M., Snellen M., Lewis A. (eds). *Psychopharmacology and Pregnancy: Treatment efficacy, risks and guidelines*. Springer, London, 2014.
28. Davalos DB, Yadon CA, Tregellas HC. Untreated prenatal maternal depression and the potential risks to offspring: a review. *Arch Womens Ment Health*. 2012; 15:1-14.