

Giorn. It. Ost. Gin. Vol. XXVII - n. 6
Giugno 2005

Farmaci psicotropi in gravidanza

N. CICCARELLI, L.O. SCALDARELLA, K. LERIS, A. PALMA, A. TRAPANESE, T. VOLPICELLI,
A. D'ETTORE, A. TOLINO

RIASSUNTO: Farmaci psicotropi in gravidanza.

N. CICCARELLI, L.O. SCALDARELLA, K. LERIS, A. PALMA,
A. TRAPANESE, T. VOLPICELLI, A. D'ETTORE, A. TOLINO

Durante la gravidanza possono insorgere o riacutizzarsi numerosi disturbi psichiatrici. La depressione colpisce frequentemente donne in gravidanza: le forme lievi vanno affrontate con la psicoterapia, mentre la depressione severa necessita di un trattamento farmacologico.

La gravidanza può intensificare la sintomatologia da disturbo maniacale e vi è associazione tra i disturbi bipolari e il peggioramento dell'umore nel puerperio.

I disturbi di attacco di panico sono disturbi cronici e hanno andamento ricorrente, tuttavia alcune pazienti possono sospendere o ridurre la terapia per alcuni periodi senza peggiorare il quadro della malattia.

In gravidanza si osserva un'alta percentuale di disturbi ossessivo-compulsivi: in alcune pazienti si ricorre a tecniche cognitivo-comportamentali, mentre le donne che sono affette in maniera severa da tali disordini necessitano anche di terapia farmacologica.

SUMMARY: **Psychiatric drugs in pregnancy.**

N. CICCARELLI, L.O. SCALDARELLA, K. LERIS, A. PALMA,
A. TRAPANESE, T. VOLPICELLI, A. D'ETTORE, A. TOLINO

During pregnancy psychiatric diseases can arise or reheighten. Depression frequently affects pregnant women: slight forms are treated with psychotherapy, while severe depression needs a pharmacological treatment.

Pregnancy can intensify maniacal symptomatology and there is an association between bipolar disease and puerperial humour aggravation.

Panic attack diseases are chronic or recurrent but some patients can interrupt or reduce therapy for some periods without getting worse disease.

In pregnancy there is an high rate of obsessing-compulsive diseases: some patients are treated with cognitive-behavioural techniques, instead for women with severe disease is necessary also pharmacological treatment.

KEY WORDS: Depressione - Disturbi dell'umore - Disturbi maniacali - Disturbi ossessivo-compulsivi - Trattamento farmacologico.

Introduzione

I disturbi psichiatrici più frequenti sono i disordini bipolari, la depressione, i disturbi d'ansia, i disturbi ossessivo-compulsivi. Questi disturbi in genere possono insorgere in gravidanza o nella maggior parte dei casi, riacutizzarsi. Il trattamento con farmaci psicotropi deve in questo periodo essere sottoposto ad attento monitoraggio, in modo da somministrare la più bassa dose efficace di un farmaco, e in generale bisognerebbe evitare qualsiasi farmaco che non sia strettamente necessario per la salute della donna. Ogni farmaco è infatti potenzialmente teratogeno, poiché molte

sostanze somministrate alla madre durante la gravidanza o l'allattamento raggiungono il figlio attraverso la placenta o il latte; infatti, durante la gestazione la somministrazione di farmaci alla madre può causare effetti tossici sul feto, dalla malformazione fino alla morte intrauterina dello stesso, e il verificarsi o meno di questi effetti è in relazione con l'epoca di sviluppo embrio- fetale e con le caratteristiche, la concentrazione e la durata di azione delle sostanze impiegate.

I farmaci possono indurre malformazione se somministrati nel periodo di organizzazione e differenziazione degli organi, mentre con la progressione della gravidanza vi possono essere anomalie funzionali e biochimiche, lesioni tissutali e anomalie dell'adattamento alla vita intrauterina e del comportamento.

Inoltre alcune sostanze possono risultare innocue per il feto, perché eliminate dall'emuntorio placentare, ma nocive nel neonato, poiché i suoi organi emuntori, rene e fegato, non sono ancora funzionalmente sufficienti. Vi possono anche essere aborto, ritardo di

Università degli Studi di Napoli "Federico II"
Dipartimento di Scienze Ostetrico-Ginecologiche, Urologiche
e Medicina della Riproduzione
(Direttore: Prof. A. Tolino)

Pervenuto in Redazione: gennaio 2005

© Copyright 2005, CIC Edizioni Internazionali, Roma

crescita intrauterino, intossicazione e sindrome da astinenza neonatale per la brusca interruzione dell'esposizione alla sostanza dopo la nascita.

Depressione

La depressione è uno dei più comuni disturbi psichiatrici, con una prevalenza del 5-6%, mentre il 10% della popolazione può diventare depresso nel corso della vita. I sintomi a volte sono subdoli e la depressione può presentarsi con una sintomatologia vaga tanto da non essere facilmente riconoscibile dal medico.

Si può effettuare una classificazione delle diverse forme di depressione in base alla presunta origine del disturbo; si può così individuare la depressione reattiva, che rappresenta una risposta ad avvenimenti reali, ad avversità della vita come una perdita, un lutto, una malattia, e costituisce più del 60% delle depressioni totali. È caratterizzata da depressione, ansia, disturbi somatici, tensione e complessi di colpa, può risolversi spontaneamente o in seguito a trattamento. Vi è poi la depressione maggiore (endogena), che è un disordine biochimico geneticamente determinato, presenta anamnesi familiare positiva e si manifesta in seguito a fattori precipitanti non tali da giustificare l'entità della depressione; è autonoma, cioè refrattaria ai cambiamenti della vita, costituisce il 25% delle depressioni. È accompagnata da variazione dei ritmi organici, del ciclo sonno-veglia, dell'attività motoria, della libido e dell'appetito, è trattata con farmaci antidepressivi. Una terza forma è costituita dalla depressione affettiva bipolare, caratterizzata da alternanza di episodi di mania e depressione; rappresenta circa il 10-15% delle depressioni, nelle fasi maniacali può essere richiesto l'uso di farmaci antipsicotici, mentre nelle fasi depressive di farmaci antidepressivi.

La depressione e i disturbi dell'umore colpiscono frequentemente donne in età fertile; pare che una donna su dieci sia affetta da depressione durante la gravidanza e in misura più elevata nel postpartum; una parte di esse necessita di un trattamento antidepressivo, per cui il problema di un trattamento farmacologico in gravidanza si pone abbastanza frequentemente.

Evidenze di disturbi dell'umore in donne gravide sono costituiti oltre che dai sintomi classici della depressione, da mancanza di interesse per la gravidanza, anedonia. Il trattamento della depressione varia naturalmente al variare della severità dei sintomi. Le forme lievi vanno affrontate con la psicoterapia, mentre la depressione severa necessita di un trattamento farmacologico. Tra gli antidepressivi triciclici sono più usati la desipramina e la nortriptilina per la minore presenza di effetti anticolinergici, in particola-

re sui sistemi cardiocircolatorio e gastrointestinale e per la bassa azione sedativa. Non sono inoltre descritte in letteratura associazioni tra l'uso di tali farmaci e aumentato rischio di malformazioni congenite. Recenti studi hanno dimostrato che l'uso di antidepressivi triciclici in prossimità del parto è associato alla comparsa nel neonato di sindrome da astinenza, con cianosi, apnea o tachipnea, distress respiratorio, tachicardia, per cui è raccomandabile la sospensione di tali farmaci prima del parto per evitare sintomi perinatali. Tra gli inibitori della ricaptazione della serotonina sono considerati più sicuri la fluoxetina e il citalopram, che non hanno mostrato incremento del rischio malformativo fetale, mentre i dati riguardanti i rischi di teratogenicità associati all'assunzione di sertralina e paroxetina non sono sufficienti. I MAO-inibitori vanno invece evitati per il rischio di peggioramento di una ipertensione preesistente.

Il trattamento antidepressivo deve essere continuato anche dopo il parto per prevenire la ricomparsa dei sintomi nel postpartum.

Disordini bipolari

Il disordine affettivo bipolare (maniaco-depressivo) è un disturbo diagnosticato con frequenza. Costituisce circa il 10-15% delle depressioni e i pazienti con episodi maniacali ciclici mostrano pensieri paranoidei, grandiosità, iperattività, sintomi della schizofrenia paranoide, alternati a periodi di depressione. Gli episodi di variazione dell'umore non sono generalmente correlati agli eventi della quotidianità. Biologicamente sembra vi sia una preponderanza dell'attività catecolaminergica, e i farmaci che aumentano l'attività noradrenergica e dopaminergica tendono ad aggravare l'episodio maniacale.

La gravidanza può intensificare la sintomatologia del disturbo maniacale e vi è associazione tra i disturbi bipolari e il peggioramento dell'umore nel puerperio.

Il litio è il principale farmaco utilizzato per il trattamento dei disturbi bipolari, tuttavia ha un ristretto indice terapeutico e inoltre il suo uso è a volte mal tollerato. Il trattamento farmacologico con il litio si effettua analizzando la severità della malattia e la sua ciclicità.

Pazienti con anamnesi positiva per un singolo episodio maniacale o con lunghi periodi di benessere possono ridurre il trattamento fino ad interrompere la terapia prima di iniziare una gravidanza, mentre donne con disturbi bipolari particolarmente severi dovrebbero continuare la terapia. È necessario monitorare la concentrazione sierica del farmaco, prima mensilmente e poi settimanalmente con l'approssimarsi del parto.

In gravidanza l'uso del litio nel primo trimestre, periodo dell'organogenesi, aumenta il rischio di malformazioni cardiache; nel secondo e nel terzo trimestre aumenta il rischio di gozzo fetale. La sua sospensione è tuttavia caratterizzata da una elevata percentuale di ricadute; inoltre è favorita la progressione della malattia, con diminuzione degli intervalli di relativo benessere e aumento del rischio di cronicizzazione e resistenza al trattamento.

Alcuni studi suggeriscono di cambiare trattamento prima della gravidanza, passando all'uso di carbamazepina o di acido valproico. La carbamazepina costituisce un'alternativa all'utilizzo del litio nei casi in cui questo non sia efficace, nel controllo degli episodi maniacali acuti ma anche a scopo profilattico, con meccanismo d'azione non del tutto noto, ma probabilmente causando una riduzione della sensibilizzazione del cervello a episodi di deviazione dell'umore, con un meccanismo simile a quello che è alla base dell'attività anticonvulsivante del farmaco. Anche l'acido valproico, usato principalmente come farmaco antiepilettico, si è dimostrato capace di esercitare effetti antimaniacali, ed è usato in pazienti che non hanno mostrato risposta terapeutica al litio, costituendo una valida alternativa soprattutto negli stati ipomaniacali. In gravidanza è stato tuttavia riscontrato un rischio di malformazioni fetali pari all'1% per la carbamazepina e al 5% per l'acido valproico. La monoterapia è associata a un minor rischio di anomalie congenite rispetto alla terapia combinata. Somministrando folati si ridurrebbe il rischio di malformazioni del midollo spinale.

Per le pazienti che continuano la terapia con il litio durante la gravidanza, la dose dovrebbe diminuire del 30% in prossimità del parto per ridurre il rischio di tossicità, ma non dovrebbe essere sospesa completamente poiché il postpartum è un periodo ad alto rischio per le donne bipolari; si è evidenziata una riduzione percentuale di ricadute in donne trattate con litio nelle prime 48 ore dopo il parto rispetto a quelle non trattate.

Disturbi d'ansia

I disturbi da attacco di panico sono disturbi cronici o hanno andamento ricorrente, anche se alcune pazienti possono sospendere o ridurre la terapia per alcuni periodi senza peggiorare il quadro della malattia. Tuttavia, alcuni studi hanno evidenziato che in gravidanza vi può essere un peggioramento di alcuni sintomi.

L'approccio migliore al trattamento di tali disturbi in gravidanza è una graduale riduzione della terapia, mentre molte pazienti possono essere trattate con tecniche cognitive-comportamentali in sostituzione

dei farmaci.

Se la diminuzione graduale porta ad una ricomparsa dei sintomi, è indicata la riassunzione del trattamento farmacologico. Tutti i farmaci sedativo-ipnotici attraversano la barriera placentare durante la gravidanza. La velocità di equilibrio tra il sangue materno e quello fetale è minore di quella tra il sangue materno e il sistema nervoso centrale.

Vi sono dati a sfavore dell'uso di benzodiazepine nel primo trimestre di gravidanza; vi sono casi di labio-palatoschisi e altre malformazioni associate a trattamento con diazepam o clordiazepossido nei primi mesi di gestazione. L'impiego di benzodiazepine dopo il periodo dell'organogenesi non comporta particolari rischi materni o fetali, mentre la loro somministrazione a dosi elevate in prossimità del parto può portare a sedazione, dipendenza e ad una sindrome depressiva del neonato con alterazione delle funzioni vitali, letargia, crisi d'apnea, ipotermia e inoltre anomalie comportamentali. È quindi consigliabile l'uso di antidepressivi triciclici o fluoxetina, a meno che il loro uso non si accompagni ad alcuna risposta positiva.

Disturbi ossessivo-compulsivi

In gravidanza si osserva un'alta percentuale di disturbi ossessivo-compulsivi e in alcuni casi il primo episodio ossessivo-compulsivo avviene proprio durante la gravidanza.

In alcune pazienti si ricorre a tecniche cognitive-comportamentali, mentre le donne che sono affette in maniera severa da tali disordini necessitano anche di terapia farmacologica. Gli antidepressivi triciclici e gli inibitori della ricaptazione della serotonina si possono utilizzare dopo il primo trimestre. Tra gli antidepressivi triciclici è preferibile l'uso della clomipramina, non considerata teratogena, anche se tale farmaco può peggiorare l'ipotensione ortostatica.

Nei casi più gravi il trattamento farmacologico non è sconsigliato neanche in prossimità del travaglio di parto, anche se vi è una maggiore incidenza di sindrome da sospensione neonatale rispetto al trattamento farmacologico della depressione.

Conclusioni

La maggior parte dei farmaci dovrebbe essere evitata in gravidanza, e in ogni caso è necessaria un'attenta valutazione rischio-beneficio relativa al trattamento.

I farmaci psicotropi si devono utilizzare quando il rischio per il feto è inferiore rispetto a quello dovuto

ad un mancato trattamento psichiatrico materno. La preoccupazione per gli effetti teratogeni, malformazioni e anomalie funzionali o lesioni distruttive di varia gravità può portare alla sospensione del farmaco, che tuttavia a volte aumenta la morbilità materna, con conseguente aumento dei rischi per l'unità fetoplacentare. L'esposizione al litio, ad alcune fenotiazine, alle benzodiazepine, alla carbamazepina e all'acido

valproico aumenta il rischio di malformazioni congenite, mentre vi sono dati sulla relativa sicurezza della fluoxetina e degli antidepressivi triciclici.

Le donne che fanno uso di farmaci psicotropi e che desiderano iniziare una gravidanza o quelle in cui il disturbo psichiatrico insorge proprio durante lo stato gravidico necessitano di una gestione particolarmente attenta da parte del medico e di una collaborazione tra ginecologo, psichiatra e la paziente stessa.

Bibliografia

1. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS (COMMITTEE ON DRUGS): *Neonatal drug withdrawal*. Pediatrics 72: 895-902,1983.
2. BANISTER P., DAFOE C., SMITH E.S.O., MILLER Jr.: *Possible teratogenicity of tricyclic antidepressant*. Lancet, 1: 838-839,1972.
3. BRIGGS G.G., FREEMAN R.K., YAFFE S.G., EDS: *Drugs in pregnancy and lactation*. Williams and Wilkins 1994. IV ed.
4. BRIONI J.D., ORSINGER O.A.: *Operant behavior and reactivity to the anticonflict effect of diazepam in perinatally undernourished rats*. Physiol Behav, 193-198,1988.
5. BRUNEL P., VIAL T., ROCHE I. et al.: *First-trimester exposure to antidepressant drugs. Result of a follow-up*. Therapie, 49: 117-122,1994.
6. CAGGIANO R., BARFIELD R.J., WHITE R.N., PLEIM E.T., WEINSTEIN M., CUOMO V.: *Subtle behavioural changes produced in rat pups exposed in utero to haloperidol*. Eur J Pharmacol, 157: 45-50, 1988.
7. COHEN L.S., FRIEDMAN J.M., JEFFERSON J.W., JOHNSON E.M., WEINER M.L.: *A reevaluation of risk of in utero exposure to Lithium*. JAMA 271: 146-150, 1994.
8. DE SALVIA M.A., CAGGIANO R., LACOMBA C., CUOMO V.: *Neurobehavioural changes produced by developmental exposure to benzodiazepines*. Dev Pharmacol Ter 15: 173-177,1990.
9. ERICSON A., KALLEN B., WIHOLM B.E.: *Delivery outcome after use of antidepressant in early pregnancy*. Eur J Clin Pharmacol, 55: 503-508, 1999.
10. FOLB P.I., DUKES M.N.G.: *Drug safety in pregnancy*. Elsevier Science Publishers BV, pp: 87-90,1990.
11. GLEICHER E.D.: *Principles and Practice of Medical Therapy in Pregnancy*. Appleton & Lange. III ed., 1998.
12. GRACIOUS B.L., WISNER K.L.: *Phenelzine use throughout pregnancy and the puerperium: case-report, review of literature and management recommendation*. Depress Anxiety, 6:124-128,1997.
13. GUPTA S., MASAND P.S., RANGWANI S.: *Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and lactation*. Obstet Gynecol Survey 53: 733-736,1998.
14. HEINONEN O.P., SLONE D., SHAPIRO S.: *Birth Defect and Drugs in Pregnancy*. Littleton. Mass: John Wright-PSG, pp:336-337,1977.
15. KENDEL R.E., CHALMERS J.C., PLATZ C.: *Epidemiology of puerperal psychoses*. Br J Psychiatry,150:662-673,1987.
16. Mc BRIDE W.G.: *Limb deformities associated with iminodibenzyl hydrochloride*. Med J Aust, Mar 4; 1 (10): 492, 1972 .
17. Mc ELHATTON P.R., GARBIS H.M., ELEFANT E., VIAL T. et al.: *The outcome of pregnancy in 689 women exposed to therapeutic doses of antidepressant. A collaborative study of the European Network of Theratology Information Service (ENTIS)*. Reprod Toxicol, 10: 285-294, 1996.
18. SHADER R.I., GREENBLATT D.J.: *More on drugs and pregnancy*. J Clin Psychopharmacol, 15:1-2, 1995.