



## Curare la depressione in gravidanza

**Data** 30 dicembre 2012  
**Categoria** ostetricia

Non solo l'esposizione ai farmaci SSRI o SRNI non implica un effetto diretto dei farmaci antidepressivi sulle capacità intellettuali o comportamentali dei bambini, ma anzi, la depressione non trattata è associata ad un alto rischio di depressione materna post parto e l'esposizione fetale e infantile alla depressione materna sono predittori significativi di problemi comportamentali del bambino.

La decisione di intraprendere una terapia farmacologica per la depressione durante la gravidanza comporta una valutazione dei potenziali rischi teratogeni dei farmaci antidepressivi e degli effetti negativi della depressione materna sia per la madre che per il feto.

La venlafaxina, un inibitore della ricaptazione della noradrenalina, insieme agli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) sono i farmaci più comunemente prescritti per la depressione in gravidanza. Questi farmaci sono in grado di attraversare la placenta e possono quindi agire a livello fetale. Anche la depressione materna non trattata è associata a esiti avversi quali complicanze ostetriche, mortalità natale, nascite premature, ritardi di crescita, malformazioni, deficit cognitivi e psicopatologia.

Lo scopo di questo studio di coorte è stato quello di valutare le abilità neurocognitive e comportamentali dei bambini con esposizione prenatale a venlafaxina, SSRI o le cui madri avevano una depressione non trattata.

I partecipanti sono stati reclutati prospetticamente dai dati del programma Motherisk presso l'Hospital for Sick Children a Toronto. Questo database contiene informazioni su donne gravide che hanno richiesto una consulenza sulla sicurezza dei farmaci in gravidanza, tra cui antidepressivi e altri farmaci non teratogeni.

Sono stati selezionati 3 gruppi di donne affette da sindrome depressiva: donne che hanno assunto venlafaxina durante la gravidanza (gruppo 1), donne che hanno assunto SSRI, sempre durante la gravidanza (gruppo 2), e donne che hanno interrotto la terapia farmacologica prima del concepimento (gruppo 3). Il gruppo 4 consisteva in donne gravide, sane e non depresse che si erano rivolte a Motherisk per informazioni sull'esposizione a farmaci non teratogeni (ad es, paracetamolo). Da queste chiamate, sono state selezionate quelle che avevano fornito il consenso, con anamnesi negativa per patologie psichiatriche. Sono state escluse: madri esposte a politerapia per depressione o esposte a teratogeni noti (ad esempio, farmaci antiepilettici), madri con storia di abuso di sostanze, o con altre comorbidità psichiatriche (es. schizofrenia), bambini prematuri (meno di 37 settimane di gestazione), madri e/o bambini con condizioni mediche estranee ad un'esposizione in utero che potevano influenzare i risultati cognitivi (ad esempio, trauma cranico post-natale, encefalite) e madri e/o bambini con una scarsa padronanza della lingua.

Al momento del primo contatto con Motherisk durante la gravidanza, sono state raccolte informazioni sulla storia medica, genetica e ostetrica della madre. Le informazioni sul decorso della gravidanza, su eventuali variazioni farmacologiche, esiti perinatali, allattamento al seno sono state accertate attraverso una telefonata di follow-up di routine da parte di Motherisk da 6 a 9 mesi dopo il parto. Sono state reperite informazioni anche in merito alla gravità, al decorso e al trattamento della depressione al momento della valutazione del bambino, al fine di identificare potenziali variabili predittive o di confondimento. Gli episodi depressivi sono stati definiti in base ai criteri del DSM-IV e sono stati diagnosticati dallo psichiatra della madre. Sono state incluse solo donne depresse che hanno ricevuto terapia farmacologica prima o durante la gravidanza. La gravità della depressione in gravidanza e di ogni episodio depressivo dopo il parto è stata valutata con una scala analogica visiva a 10 punti. I sintomi della depressione materna al momento del test del bambino sono stati valutati utilizzando la Center for Epidemiologic Depression Scale\*. Sono state poi raccolte misurazioni antropometriche come altezza, peso e circonferenza cranica per ogni bambino, oltre ad una relazione scritta sulle condizioni di salute del bambino redatta dal pediatra. Uno psicometrista ha testato, in cieco, singolarmente tutti i bambini utilizzando una batteria di test psicologici standardizzati adatti alla loro età. L'intelligenza dei bambini (espressa in 3 diversi punteggi) è stata valutata con la Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-3rd ed\*\*. I profili comportamentali sono stati valutati utilizzando la Child Behavior Checklist e Conners' Parent Rating Scale §, entrambe compilate dalla madre. L'intelligenza della madre (valutata con la Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence full-4 IQ°), le condizioni socio-economiche dei genitori (misurate con l'Hollingshead Four-Factor Index of Social Status#), e il reddito familiare sono stati valutati come potenziali fattori di confondimento o predittori.

Dal 2001 al 2006, 608 donne hanno telefonato al Motherisk per una consulenza su terapie antidepressive; tra queste, 381 non soddisfacevano i criteri di inclusione, inoltre, 17 donne che avevano assunto venlafaxina in gravidanza, 19 SSRI e 13 non trattate hanno rifiutato il consenso, o non sono più state contattabili. Sono state testate 62 coppie madre-figlio nei gruppi 1 e 2, 54 nel gruppo 3 e 62 nel gruppo 4. Il gruppo 2 includeva: 11 donne esposte a sertralina, 20 a paroxetina, 15 a citalopram, 15 a fluoxetina, e una a fluvoxamina. Il dosaggio giornaliero di venlafaxina variava tra 0,25-3,75 mg; per gli SSRI tra 0,40-4,00 mg.

Delle 124 donne esposte agli antidepressivi, 81 lo sono state per tutta la gravidanza, 21 solo nel primo trimestre, 4 nel primo e nel secondo, 2 solo nel secondo, 11 nel secondo e terzo e 5 nel terzo. La durata mediana dell'uso di antidepressivi durante la gravidanza era di 30 settimane (range: 4-42 settimane). Le caratteristiche demografiche materne e i QI erano simili tra tutti e 4 i gruppi.

Al momento del test, donne appartenenti ai gruppi 1, 2 e 3 avevano avuto episodi di depressione per un periodo di tempo simile; tuttavia, le donne nel gruppo 3 hanno ricevuto terapia farmacologica per un periodo più breve rispetto a



quelli dei gruppi 1 e 2, anche se la differenza era significativa solo per il gruppo 1. Non vi era alcuna differenza significativa fra i 3 gruppi in termini di comorbidità (ad es. ansia, mania, e sintomi ossessivo-compulsivi).

Donne appartenenti al gruppo 3 avevano sperimentato una depressione più severa durante la gravidanza rispetto a quelle trattate con la venlafaxina o SSRI, con una differenza significativa tra i gruppi 1 e 3. Al momento del test, tutte le donne affette da depressione avevano punteggi simili al CES-D. Un episodio depressivo durante il primo anno successivo al parto è stato vissuto dal 79,6% delle donne nel gruppo 3; 50,0% di quelle nel gruppo 1, 66,1% del gruppo 2 e 3,2% nel gruppo 4 ( $p < 0,001$ ). Delle donne nel gruppo 3, il 72,2% ha iniziato una terapia farmacologica per la depressione entro l'anno.

I bambini non differivano in età gestazionale e peso alla nascita tra i 4 gruppi di mamme e i figli di donne appartenenti al gruppo 4 avevano avuto un numero inferiore, anche se non statisticamente significativo, di complicanze neonatali. Tra i bambini esposti agli antidepressivi, l'11,3% ha ricevuto una diagnosi di scarsi segni di adattamento neonatale (definito da nervosismo, tachipnea, scarso tono, difficoltà respiratorie, pianto debole o assente, e/o desaturazione durante l'allattamento). Tutti i bambini avevano misure antropometriche simili.

I risultati dei test di intelligenza dei bambini non hanno rivelato differenze statisticamente significative in nessuno dei 3 ambiti del QI tra il gruppo 3 e i bambini esposti a venlafaxina e SSRI. I bambini del gruppo 4 avevano punteggi significativamente più alti sia del QI globale che verbale rispetto a quelli dei gruppi 1 e 2 e un punteggio notevolmente superiore di QI prestazionale rispetto ai bambini del gruppo 2. In tutti i gruppi, le femmine avevano valori significativamente più alti su tutte e tre le misure di QI rispetto ai maschi.

I bambini con esposizione all'antidepressivo solo nel primo trimestre avevano QI simili a quelli dei bambini che sono stati esposti per tutta la gravidanza (QI globale medio: 103 e 105, rispettivamente; QI verbale: 106 e 107; QI prestazionale: 99 e 103). I QI dei bambini con scarsi segni di adattamento neonatale non erano diversi da quelli degli altri bambini esposti agli antidepressivi. I bambini dei gruppi 1, 2 e 3 avevano più problemi comportamentali clinicamente significativi come valutato dalla Child Behavior Checklist (punteggio totale  $>64$ ) e dalla Conners' Parent Rating Scale e DSM-IV (punteggio totale  $>65$ ). Tra i bambini esposti agli antidepressivi, problemi di comportamento clinicamente significativi (valutati con le Child Behavior Checklist e Conners' Parent Rating Scale) sono stati 2 volte più frequenti nei bambini con segni di scarso adattamento neonatale rispetto agli altri bambini esposti agli antidepressivi (14,3-21,4% rispetto al 6,5-11,4%).

Non è stata trovata alcuna correlazione significativa tra la dose o la durata del trattamento antidepressivo durante la gravidanza e gli esiti cognitivi e comportamentali ( $r=0,01-0,12$  per dose,  $r=-0,08-0,14$  per durata del trattamento). È stata trovata una correlazione negativa tra la durata del trattamento antidepressivo e la gravità della depressione in gravidanza ( $r=-0,23$ ,  $N=124$ ,  $p=0,01$ ).

Analisi di regressione hanno rivelato che il QI materno era un predittore significativo per tutte e 3 le misure del QI del bambino e anche il sesso del bambino sembra predire in modo significativo il QI, sia globale che verbale. Il dosaggio e la durata della terapia farmacologica durante la gravidanza, la severità della depressione materna durante la gravidanza e l'età del bambino al momento del test non erano predittori significativi dei risultati cognitivi in questi modelli.

La differenza tra il QI globale della madre e quello del bambino è predittivo solamente dal QI materno. Il sesso del bambino, la sua età al momento del test, la dose e la durata dell'esposizione all'antidepressivo durante la gravidanza e la severità della depressione durante la gravidanza e al momento del test non sembrano essere predittori dell'outcome.

I punteggi della Child Behavior Checklist erano predittivi in maniera statisticamente significativa della gravità della depressione materna durante gravidanza e al momento del test.

Anche il punteggio totale alla Conners' Parent Rating Scale era stato predittivo sulla base della gravità della depressione materna durante la gravidanza e al momento del test, mentre il punteggio totale per i sintomi del DSM IV era stato predittivo soltanto sulla base della severità della depressione materna durante la gravidanza.

Sono inoltre state testate altre interazioni tra gravità della depressione materna durante la gravidanza con ciascuna delle altre misure incluse nel modello, ma nessuna di queste interazioni è risultata statisticamente significativa.

I punti di forza di questo studio sono le accurate informazioni raccolte relative ai fattori di rischio in gravidanza e la raccolta dei dati a 6-9 mesi dopo il parto; inoltre i criteri di inclusione ed esclusione erano estremamente chiari, le valutazioni neuropsicologiche mascherate e i test psicologici utilizzati erano tutti strumenti validati e standardizzati. La presenza di un gruppo di confronto di soggetti depressi non trattati farmacologicamente inoltre è servito per discriminare gli effetti della depressione materna dagli effetti potenzialmente teratogeni dei farmaci. I limiti dello studio invece stanno nell'aver incluso valutazioni materne self-reported riguardo la loro stessa depressione in gravidanza e valutazioni dei problemi di comportamento del bambino attraverso questionari compilati dalla madre che potevano però essere stati inficiati dall'umore di chi compilava. I bambini, inoltre, sono stati valutati in un'unica occasione, fatto anche questo che potrebbe limitare il valore dei risultati: è noto infatti che i modelli di comportamento, disturbi dell'adattamento e valori di QI, possono variare nel tempo.

Lo studio non dimostra un effetto diretto dei farmaci antidepressivi sulle capacità intellettuali o comportamentali dei bambini. Piuttosto, è emerso che la depressione non trattata è associata ad un alto rischio di depressione materna post parto e che l'esposizione fetale e infantile alla depressione materna sono predittori significativi di problemi comportamentali del bambino.

Nell'editoriale di accompagnamento si sottolinea l'importanza di questo studio che si occupa della diatriba ancora per lo più irrisolta se il trattamento con farmaci antidepressivi delle madri durante la gravidanza sia un beneficio o meno per la prole.

La maggior parte degli studi che riguardano questo tema si sono concentrati sui rischi di malformazioni neonatali e di sindrome da sospensione dopo il parto (nota anche come sindrome di astinenza neonatale o adattamento). Nel corso degli ultimi 5 anni sono state pubblicate diverse linee guida, dalla American Psychiatric Association, dall'American College of Obstetricians and Gynecologists, dal Great Britain's National Institute for Health and Clinical Excellence, dallo



Scottish Intercollegiate Guidelines Network e dal Black Dog Institute of Australia e tutte si concludevano con un invito alla cautela, cioè che la decisione di utilizzare tali farmaci durante la gravidanza dovesse tener conto di ogni possibile rischio associato all'utilizzo di antidepressivi in questo particolare periodo.

Il monitoraggio di malformazioni specifiche e/o sindromi di astinenza neonatale dell'antidepressivo si basa su una sorveglianza retrospettiva caso-controllo, con dei limiti evidenti.

Sulla base di dati recenti del Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program, il rischio, negli Stati Uniti, di gravi difetti strutturali alla nascita è di circa il 3% di tutte le nascite e, ad oggi, non vi è alcun dato che suggerisca che l'uso di antidepressivi durante la gravidanza aumenti tale rischio (che per la popolazione generale è del 2-3%), né esiste prova certa che indichi precisi difetti organo-specifici. L'unica eccezione sono i report che suggeriscono un aumentato rischio di difetti del setto atrio associati all'uso precoce in gravidanza di paroxetina.

Più di recente, alcuni studi hanno esaminato gli effetti dell'esposizione agli antidepressivi durante la gravidanza sui punti cardine dello sviluppo dei figli: questi comprendono sia test per le funzioni cognitive e comportamentali in bambini in età prescolare e di follow-up a lungo termine nell'adolescenza e nell'età adulta. Nessuno di questi suggerisce un impatto negativosignificativo.

D'altro canto, è invece ampiamente dimostrato che l'ansia, la depressione, e lo stress durante la gravidanza, soprattutto nelle prime fasi di gestazione, possono avere effetti negativi sulla maturazione fetale, sulle prestazioni cognitive durante l'infanzia, sull'apprendimento e sulla memoria nei bambini di 6-8 anni di età.

In questo lavoro, i dati di Nulman e colleghi sugli effetti dell'esposizione prenatale a venlafaxina, SSRI e depressione materna, non mostrano un effetto dei farmaci antidepressivi sulle capacità intellettuali o comportamentali dei bambini. È invece stato dimostrato che la depressione materna non trattata è associata ad un rischio più elevato per depressione post-partum e che l'esposizione prenatale e infantile alla depressione materna è associata a problemi comportamentali nella prole e può aumentare il rischio a lungo termine psicopatologia.

Lo stesso gruppo di autori è stato il primo a pubblicare, 10 anni fa, risultati che ricalcavano le stesse linee: in uno studio prospettico e controllato Nulman e colleghi (Nulman I et al. Am J Psychiatry 2002; 159:1889–1895) avevano concluso che l'esposizione ad antidepressivi triciclici o fluoxetina durante la gestazione non era associata né a scarse capacità cognitive né a problemi di linguaggio o di temperamento di bambini in età prescolare e scolare, considerando che la depressione materna è invece associata ad uno sviluppo cognitivo più povero e ad un ritardo nell'acquisizione del linguaggio.

Conclude affermando che indipendentemente da questa prospettiva incoraggiante, gli operatori sanitari devono comunque tenere presente che nella prescrizione di una terapia antidepressiva in gravidanza l'indicazione deve essere convincente: non solo è fondamentale stabilire una diagnosi di asse I, ma è anche importante valutare il grado di difficoltà e il peso della malattia per la donna la sta vivendo. È inoltre fondamentale discutere con la paziente sui pro e i contro di una terapia antidepressiva durante la gravidanza anche sulla base delle più recenti dati disponibili.

## Conflittod'interesse

Lo studio è stato in parte finanziato da Wyeth-Ayerst Canada.

## Riferimentobibliografico

Nulman I, et al. Neurodevelopment of Children Following Prenatal Exposure to Venlafaxine, Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, or Untreated Maternal Depression. Am J Psychiatry 2012; 169:1165–1174

Nulman I, et al. Prenatal Exposure to Antidepressants: How Safe Are They? Am J Psychiatry 2012; 169:1130–1132.

## A cura della Dottoressa Laura Franceschini

### Note:

\* CES-D, scala self-reported a 20 punti progettata per misurare i sintomi della depressione: ha un punteggio da 0 a 60, con valore soglia di 16 che rappresenta una sintomatologia depressiva clinicamente significativa.

\*\* la Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-3rd ed\*\* raccoglie i dati relativi a: QI generale, che rappresenta il funzionamento intellettuale globale; QI verbale, che rappresenta la capacità di ragionamento e di comprensione verbale e QI prestazionale, che rappresenta la capacità di ragionamento fluido, elaborazione spaziale e integrazione visivo-motoria.

§ La Child Behavior Checklist fornisce punteggi su 3 fattori principali: problemi internalizzati (comportamenti depressi e comportamenti introversi), problemi esternalizzati (comportamenti aggressivi e comportamenti delinquenti), e problemi totali, che riassume entrambi. La Conners' Parent Rating Scale sono stati utilizzati per valutare disturbi da deficit di attenzione/iperattività e altri sintomi del DSM-IV.

° La Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence full-4 Iq è una scala creata per misurare l'intelligenza negli adulti e negli adolescenti/giovani. Nel 2008 è stata pubblicata la IV edizione (WAIS-IV) è composto da 10 test e 5 sub-test e valuta diversi aspetti quali, per esempio, la comprensione verbale, la percezione esterna, la working memory e la velocità di elaborazione delle informazioni.

# L'Hollingshead Four-Factor Index of Social Status misura lo stato socioeconomico della famiglia tramite degli indici di status sociale pubblicati da Hollingshead nel 1975.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - Farmaci in evidenza n. 113 [url][http://edicola.sifweb.org/edicola/farmaci/\[url\]](http://edicola.sifweb.org/edicola/farmaci/[url])