

SERIE EDITORIALE

*Disease
Management*

20



Problematiche psichiche in gravidanza e post-partum

Paolo Carbonatto, Claudio Mencacci*, Giuseppe Ventriglia**

Responsabile, Area Progettuale SIMG Psichiatria

** Psichiatra, Direttore, Dipartimento di Psichiatria,
A.O. Fatebenefratelli-Oftalmico, Milano*

*** Responsabile, Area Formazione SIMG*



**SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE**

PACINIeditore
MEDICINA

© Copyright 2006 by Pacini Editore S.p.A. – Pisa

ISBN 88-7781-787-9

Realizzazione editoriale

Pacini Editore S.p.A.
Via Gherardesca 1
56121 Ospedaletto – Pisa
Pacini.Editore@pacinieditore.it
www.pacinimedicina.it

Grafica e stampa

IGP Industrie Grafiche Pacini – Pisa

In copertina

Gustav Klimt, *Le tre età*, 1905, Galleria Nazionale d'Arte Moderna, Roma

La pubblicazione è resa possibile grazie al contributo di Lundbeck Italia SpA

Edizione fuori commercio. Omaggio per i Signori Medici

Fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% del volume dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, comma 4, della legge 22 aprile 1941 n. 633 ovvero dall'accordo stipulato tra SIAE, AIE, SNS e CNA, CONFARTIGIANATO, CASA, CLAAI, CONFCOMMERCIO, CONFESERCENTI il 18 dicembre 2000. Le riproduzioni per uso differente da quello personale sopracitato potranno avvenire solo a seguito di specifica autorizzazione rilasciata dall'Editore.



Finito di stampare nel mese di Luglio 2006
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A.
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300
Internet: <http://www.pacinieditore.it>

Indice

1. Riconoscere e gestire i problemi psichici in gravidanza e post-partum: un importante compito assistenziale per i Medici di Medicina Generale	pag. 7
2. Problematiche psichiche in gravidanza	» 9
Introduzione	» 9
I quadri psicologici peculiari della gravidanza	» 10
L'influenza della gravidanza sui disturbi psichici, preesistenti e di nuova insorgenza	» 12
Abuso di sostanze e gravidanza	» 15
3. Problematiche psichiche nel post-partum	» 19
Screening e diagnosi	» 19
<i>Maternity blues</i>	» 20
Depressione puerperale	» 21
Psicosi puerperali	» 23
Disturbi d'ansia	» 26
Impatto della psicopatologia materna sullo sviluppo del bambino	» 27
4. L'uso degli psicofarmaci in gravidanza e nel post-partum	» 31
Introduzione	» 31
L'approccio farmacologico	» 32
Richiami di farmacocinetica in gravidanza	» 32
Modificazioni farmacocinetiche nel parto	» 32
Rischi dell'esposizione fetale agli psicofarmaci	» 34
Teratogenesi morfologica	» 34
Teratogenesi comportamentale	» 35
FDA: farmaci in gravidanza e post-partum	» 35
Antidepressivi triciclici	» 35
Inibitori selettivi del re-uptake della serotonina (SSRI) ed altri antidepressivi	» 36
Stabilizzanti dell'umore	» 39
Antipsicotici	» 42
Ansiolitici	» 45
Conclusioni: l'uso clinico degli psicofarmaci in gravidanza	» 46

Riconoscere e gestire i problemi psichici in gravidanza e post-partum: un importante compito assistenziale per i Medici di Medicina Generale

Affrontare il discorso dei problemi psichici in gravidanza e nel puerperio significa innanzitutto ricordare che in psichiatria (come peraltro in molte branche della medicina) esistono significative differenze di genere. In effetti nel sesso femminile i disturbi d'ansia e dell'umore (fatta eccezione per il disturbo bipolare) sono più frequenti, l'andamento di alcune forme di schizofrenia è più favorevole e sono più frequenti i sintomi negativi (soprattutto isolamento sociale) rispetto a quelli positivi (allucinazioni e deliri), nei disturbi bipolari (in cui non è evidenziata una diversa prevalenza tra i due sessi) si osservano però cambiamenti più rapidi di umore ed infine è fisiologicamente presente una maggiore vulnerabilità agli effetti dell'alcool.

Tutto ciò premesso, va anche considerato che nella vita di una donna esistono momenti che possono a buon diritto essere considerati particolarmente "delicati" per la sua salute mentale, in genere per la concorrenza di un insieme di cause biologiche e psicologiche.

Alcuni di questi momenti sono correlati ad eventi di per sé patologici: è quanto accade ad esempio in occasione di interventi chirurgici all'apparato genitale o alle mammelle, per situazioni di sterilità, per il sopravvivere di una gestosi o di altre patologie della gravidanza, in caso di aborti spontanei o provocati, e così via.

Per contro, altri momenti a rischio sono invece totalmente fisiologici: è quanto accade in gravidanza, nel puerperio ed in menopausa. L'insorgenza di disturbi psichici in queste particolari fasi della vita non presenta però rilevanti specificità sintomatologiche, per cui l'obiettivo essenziale dell'azione di un Medi-

co di Medicina Generale (MMG) è di sospettare l'esistenza – magari ricordando che in tali situazioni la prevalenza di alcuni disturbi può essere aumentata – per poter giungere ad una diagnosi precoce e tempestiva.

Anche da un punto di vista terapeutico non esistono specificità per i disturbi insorti in gravidanza o nel puerperio; il problema essenziale è la valutazione del potenziale danno da farmaci per il feto e per il lattante bambino.

Per quanto riguarda i disturbi psichici in gravidanza, è importante che, dal punto di vista epidemiologico, il MMG sia consapevole dei seguenti elementi:

- alcune donne che non avevano mai sofferto prima di disturbi ansiosi o depressivi, presentano, più spesso durante il primo trimestre, una sintomatologia ansiosa o ansioso-depressiva;
- per quanto riguarda però la sintomatologia psichiatrica maggiore (schizofrenia, disturbo bipolare, depressione maggiore) la gravidanza costituisce un periodo di rischio ridotto;
- in donne già sofferenti di disturbi fobici o ossessivo-compulsivi prima del concepimento, la gravidanza può aggravare la sintomatologia.

Comunque, in tutti i casi di comparsa di sintomi psichici in gravidanza (ed a maggior ragione nel puerperio) è importante che il MMG ne valuti la gravità e l'impatto sul funzionamento sociale della paziente, senza mai cedere a semplicistiche spiegazioni di tipo "reattivo". Nessun sintomo va mai sottovalutato, nell'idea – falsa – che esso costituisca una fisiologica risposta allo stress rappresentato dalla gravidanza.

Tabella I *Maternity blues: condizioni di aumentato rischio.*

•	Sindrome premestruale
•	Primo parto
•	Disturbi psichici nel terzo trimestre di gravidanza
•	Distocie del parto
•	Difficoltà di allattamento naturale

Tabella II *Depressione puerperale: fattori associati ad un aumentato rischio di pregressi disturbi psichici.*

•	Caratteristiche di personalità (ostinazione, scarsa autostima, aggressività, sentimenti di inadeguatezza, perfezionismo, ossessività)
•	Disturbi psichici in gravidanza
•	<i>Maternity blues</i>
•	Conflitti coniugali
•	Sindrome premestruale
•	Conflittualità con i genitori
•	Giovane età della madre
•	Stress sociali e psicologici
•	Eventi traumatici nell'ultimo anno
•	Morte del bambino

Tabella III *Psicosi puerperale: i fattori associati con un aumentato rischio.*

•	Primo parto
•	Pregressi disturbi psichici
•	Familiarità psichiatrica
•	Disturbi di personalità
•	Condizione non coniugale
•	Parto cesareo
•	Patologia neonatale

Nel puerperio si registra, per contro, un aumentato rischio di disturbi psichici ed in particolar modo di depressione e di psicosi. A proposito di depressione puerperale, que-

sta va innanzitutto distinta dalla cosiddetta *maternity blues*, una sindrome che insorge entro una settimana dal parto in una percentuale molto elevata (dal 25 all'85%) di tutte le donne che hanno partorito e che è caratterizzata da facilità al pianto, astenia, irritabilità, cefalea, difficoltà di concentrazione e talora lieve stato confusionale. La sua prevalenza è così elevata che può davvero essere considerata più una reazione fisiologica che una malattia. Nella Tabella I sono indicati i fattori che più spesso sono associati ad un aumentato rischio di *maternity blues*.

Il *maternity blues* non va comunque sottovalutato, non fosse altro perché costituisce un fattore di rischio per depressione puerperale vera e propria. La depressione puerperale è invece un quadro di depressione maggiore aspecifico, cioè in tutto simile alla depressione che insorge in altri periodi della vita. La Tabella II riporta i fattori che risultano associati con un aumento di rischio di depressione puerperale.

Le psicosi puerperali, infine, sono quadri clinici gravi e complessi che insorgono, prevalentemente in modo acuto ed entro le prime due settimane dal parto, con un'incidenza di 1/1000 parti e specialmente in presenza di particolari condizioni considerate fattori di rischio per questa patologia (Tab. III).

Il quadro è spesso spostato più sul versante del disturbo bipolare che su quello schizofrenico; contiene comunque quasi sempre sintomi affettivi, per cui spesso lo si può identificare con un disturbo schizoaffettivo.

Si tratta quindi di una psicosi atipica, con una sintomatologia grave ma con una prognosi generalmente buona, certamente migliore rispetto a tutte le altre forme di psicosi. Tende a risolversi spontaneamente nell'arco di 5-8 mesi.

In conclusione, è compito del MMG prestare particolare attenzione a cogliere i sintomi iniziali di una depressione o di una psicosi in tutte le sue pazienti gravide e soprattutto in quelle che hanno appena partorito. Tale livello di attenzione dovrà essere ovviamente particolarmente elevato in tutti quei casi che, basandosi sui criteri sopra citati, sono da considerare particolarmente a rischio.

Problematiche psichiche in gravidanza

La gravidanza e il parto sono spesso esperienze straordinarie, ma alquanto faticose. La lunga attesa e la sua realizzazione sono fonte di gioia ma anche di ansie e timori. Le modificazioni ormonali che si avviano con la fecondazione diventano il regista della gravidanza, del parto e del post-parto.

Dentro e fuori, fisiologicamente e esteriormente, il corpo della donna mostra la nuova vita che porta in grembo, ma in questo anche le emozioni.

I cambiamenti che la gravidanza e la maternità impongono non sono solo cambiamenti nel mondo esterno, ma anche e soprattutto cambiamenti del mondo interno: in questo senso sono occasione di un travaglio che oltre che fisico è anche psicologico.

La crisi e la confusione richiedono così un'ampia riorganizzazione sia degli spazi esterni che degli spazi interni: se da un lato la gravidanza dà il tempo alla futura madre di preparare al neonato un suo spazio fisico nel mondo reale, dall'altro nella maggior parte dei casi consente alla madre di riorganizzare i loro spazi interiori, di creare nelle loro menti uno spazio adatto a contenere l'idea di un bambino e di loro stessi come genitori.

Lo spazio in questione destinato a contenere l'idea di un figlio e l'immagine di sé come genitori, è uno spazio i cui confini si confondono con quelli di aree assai più antiche, aree che hanno a che vedere con l'immagine di sé come bambino, con l'immagine dei propri genitori e con l'immagine e la trasfigurazione del ricordo dei rapporti fra sé-bambino ed i propri genitori, nella realtà e nella fantasia¹.

- Durante la gravidanza è funzionale per

la coppia che si sviluppino un pensiero ed una rappresentazione del bambino che deve nascere per adeguarsi e prepararsi ai nuovi cambiamenti di vita.

- Dopo il parto la donna impara gradualmente a percepire il neonato come altro da Sé.
- Cambiamento oggettivo: maggior numero di compiti da svolgere e maggiori responsabilità, esperienza che può essere fonte di stress e disagio.
- Cambiamento soggettivo: dei processi cognitivi ed emozionali che riguardano la percezione del Sé; il riferimento valutativo del Sé subisce un ampliamento incorporando anche la valutazione dell'altro come parte del Sé².

Ogni crisi rappresenta al contempo un momento ricco di innumerevoli potenzialità evolutive ed insieme carico di molteplici rischi. Ogni gradino della scala può infatti essere alternativamente sceso o salito.

Considerazioni preliminari sui disturbi psicologici in gravidanza

Recenti studi pongono in evidenza come la gravidanza risulti un periodo ad "alto rischio"³.

Risultati ottenuti da un studio su una coorte a larga scala comprendente 14.000 donne ha evidenziato come la sintomatologia depressiva in gravidanza possa essere più comune della depressione post-partum⁴.

I disturbi mentali gravidico-puerperali hanno una particolare collocazione in psichiatria dal momento che si collegano ad un

Introduzione

evento definito quale la nascita di un figlio che implica profondi cambiamenti psicologici, sociali, ambientali e soprattutto biologici in termini di variazioni neurochimiche ed ormonali.

La patologia psichiatrica che può rendersi evidente nel corso della gravidanza riguarda prevalentemente i disturbi dell'umore.

A scopi classificativi e clinici, può essere utile distinguere i quadri clinici "specifici" della gravidanza (iperemesi gravidica, pseudociesi, negazione di gravidanza, labi-

lità emotiva) dalle altre condizioni psicopatologiche psichiatriche che si differenziano in gravidanza solo in termini di incidenza e prevalenza, ma non certo per specificità di presentazione clinica. In generale l'epoca in cui più frequentemente insorgono sono il primo trimestre ed in misura minore il terzo trimestre ⁵ ed è comunque utile notare che la comparsa nel primo trimestre non sembra associata ad un aumentato rischio di patologia puerperale, come invece accade per quelli del terzo trimestre.

I quadri psicologici peculiari della gravidanza

Labilità emotiva

Presente nel 10% circa delle gravidanze ⁶, si manifesta con agitazione, stato di tensione emotiva, irritabilità, ansia e lieve deflessione dell'umore; è un quadro tipico del primo trimestre di gravidanza ed è stato descritto come reazione adattativa allo stato di profondo cambiamento, tipico della gravidanza. Compare prevalentemente in donne di giovane età, ma anche in primipare di età avanzata ed in donne con problemi sociali e finanziari.

Questa condizione clinica non richiede alcun intervento farmacologico, ma necessita sostanzialmente di accudimento.

Iperemesi gravidica

Nel primo trimestre di gravidanza nausea e vomito sono molto frequenti (50-70%) ⁷ e sono stati considerati come un "adattamento psicobiologico alla gravidanza" e spiegati da un lato in termini organici con l'aumento delle gonadotropine corioniche, dall'altro in termini psicodinamici con la presenza di fattori di conflittualità inconscia che compaiono all'inizio della gravidanza.

Si parla di "iperemesi gravidica" solo quando questi sintomi perdurano oltre il primo trimestre o aumentano di intensità con vomito continuo, squilibri elettrolitici, perdita di peso, chetosi ed acetonuria.

L'incidenza di iperemesi in gravidanza è di 0,5-1,0/1000 ⁸ e l'eziologia è incerta, anche se sono certamente implicati fattori biologici quali neurotrasmettitori e mediatori endocrinologici; gli studi al riguardo ap-

paiono peraltro poco indicativi per le difficoltà metodologiche riscontrate (mancanza casi-controllo).

Alcuni studi sottolineano che l'iperemesi può essere associata a fattori quali personalità "isterica", basso quoziente intellettivo, scarsa relazione della madre con i genitori, gravidanza non pianificata e disturbi del comportamento alimentare ⁹.

Nel 1995, Deuchar ¹⁰ fece rilevare come in una gravida con iperemesi possano esistere "zone trigger" nel senso di una maggiore intensità di risposta alla fisiologica presenza di nausea e vomito.

La valutazione del trattamento di questo quadro clinico comporta sempre l'analisi del rapporto rischi/benefici per il nascituro. Sicuramente va ripristinato l'equilibrio idro-elettrolitico e dei sali minerali persi con il vomito. Sull'uso degli antiemetici esistono solo studi in aperto i cui esiti sono risultati dubbi e incerti, inoltre le caratteristiche del quadro clinico limitano l'utilizzo dei farmaci da assumere per via orale.

Considerare, infine, il possibile impiego di un prodotto naturale, lo zenzero, tradizionalmente impiegato come antiemetico in gravidanza e che ha recentemente superato anche il vaglio di studi clinici controllati (v. box).

Sentirsi gravida ... ma non esserlo

Con il termine "pseudociesi" si indica una rara condizione caratterizzata dalla presenza dei segni fisici visibili di gravidanza (aumento del volume dell'addome, modificazioni del seno, aumento di volume dell'utero, rife-

Zenzero: un rimedio naturale per il vomito gravidico

Svariati studi clinici condotti in tutto il mondo hanno valutato l'impiego dello zenzero (*Zingiber officinalis*, noto anche come ginger) nel trattamento del vomito gravidico. Se ne cita qualcuno essendo le conclusioni praticamente equivalenti.

F. Borrelli et al.¹¹ hanno condotto nel 2005 una revisione sistematica della letteratura su questo argomento, includendo nell'analisi di efficacia solo gli studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo (6, di cui 4 definiti di alta qualità, con un totale di 429 soggetti), mentre nella revisione riguardante gli effetti collaterali hanno preso in considerazione ogni tipo di lavoro. Essi hanno concluso affermando l'efficacia dello zenzero e l'assenza di effetti collaterali o eventi avversi sul prodotto del concepimento, pur richiamando l'opportunità di ulteriori studi per garantire l'assoluta sicurezza dell'uso dello zenzero.

Analoghe le conclusioni di uno studio clinico randomizzato condotto da Smith et al. nel 2004¹² su 291 gravide al di sotto delle 16 settimane di gravidanza a cui fu somministrato 1,05 g di zenzero o 75 mg di vitamina B6 al giorno per 6 settimane (zenzero altrettanto efficace della vitamina B6). Idem nello studio australiano di Willets¹³ nel quale le donne gravide avevano assunto per 4 giorni 125 mg di estratto di zenzero equivalenti a 1,5 g di droga secca.

In effetti sia l'Organizzazione Mondiale della Sanità¹⁴ sia le schede dell'*European Scientific Cooperative on Phytotherapy* 2003¹⁵ indicano al medico la possibilità di impiegare lo zenzero per il trattamento del vomito gravidico.

riti movimenti fetali) in assenza documentabile, clinica e strumentale del feto.

L'incidenza della pseudociesi è molto variabile, manifestandosi più spesso nelle società in cui esiste una forte pressione culturale sulla donna per avere figli: in Sud Africa, ad esempio, è evidenziata una falsa gravidanza ogni duecento donne¹⁶.

La pseudociesi va differenziata dal *delirio di gravidanza* (non accompagnato dai sintomi fisici della gravidanza), dalla presenza di amenorrea e galattorrea secondaria a disturbi endocrini, dai sintomi fisici addominali dovuti a tumori pelvici e dalla simulazione di gravidanza.

La pseudociesi ha un'eziologia complessa ed è stata considerata di volta in volta un sintomo di conversione isterica, una difesa nei confronti di angosce psicotiche, un disturbo di personalità¹⁷.

Un basso livello intellettuale, scarsi stimoli culturali e deprivazioni ambientali, spesso presenti in queste pazienti, sono stati descritti come fattori predisponenti¹⁸.

La pseudociesi non richiede alcun tipo di trattamento farmacologico, ma solo un supporto psicoterapico, perché spesso si risolve spontaneamente con una difesa di negazione, ovvero la donna giustifica la mancata gravidanza come morte intrauterina del feto.

La negazione di gravidanza

La negazione di gravidanza è una condizione nella quale la donna con difficoltà a riconoscere ed accettare la gravidanza sviluppa un *continuum* sintomatologico che va da un'incongrua reattività emozionale ad una vera e propria negazione psicotica.

Il rifiuto emozionale si riconosce nei casi in cui lo stile di vita della gravida si presenta immutato, senza alcuna reazione adattativa all'evento: nessun controllo del peso, assenza di attenzioni particolari all'alimentazione, nessuna fantasia sul nascituro.

Questo atteggiamento è stato descritto come tipico delle donne che hanno abortito o che fanno uso di sostanze durante la gravidanza¹⁹.

Ancor più grave è la condizione di negazione di gravidanza espressa anche in termini fisici: la gravida in questi casi vive in modo "dissociativo" la sua condizione di maternità, cercando di perdere peso con estenuanti lavori fisici e con regimi alimentari restrittivi, ovviamente con rischio di gravi complicanze ostetriche e problemi alla nascita²⁰.

Gli studi clinici relativi alla prevalenza di questo disturbo nella popolazione sono controversi: alcuni autori concordano infatti nell'associare questa patologia a donne

giovani, di medio ed alto ceto sociale, mentre altri ritengono questa sintomatologia più frequente in donne giovani, con storia di abuso sessuale, basso livello socio-economico, isolamento sociale, mancanza di rapporti con la famiglia di origine ²¹.

La negazione psicotica della gravidanza avviene invece in donne con un preesistente disturbo psicotico ed il quadro è caratterizzato da un sentimento di negazione acritico e privo di giudizio di realtà. Questa condizione è più comune in donne che hanno già perso o a cui è stata anticipata la perdita della custodia legale del nascituro, interpretando così la negazione come difesa dei sentimenti di perdita ²².

La negazione psicotica richiede un trattamento farmacologico con neurolettici.

**L'influenza
della gravidanza
sui disturbi
psichici,
preesistenti
e di nuova
insorgenza**

La gravidanza costituisce un fattore di stress per la donna a causa dei profondi cambiamenti biologici, psicologici e sociali correlati e che può essere considerata per certi aspetti un agente eziologico per i disturbi psichici, seppure con caratteristiche particolari.

È noto ad esempio che durante la gravidanza il rischio di comparsa di un primo episodio per una sintomatologia schizofrenica è molto minore rispetto agli altri periodi della vita della donna e del periodo puerperale.

Così pure in donne già affette da disturbi schizofrenici, come in quelle che presentano una psicosi cronica ²⁴, il rischio di ricadute si riduce durante la gravidanza.

Per contro la gravidanza può costituire di per sé, anche in donne sane, un fattore eziopatogenetico per una prima comparsa di sintomi d'ansia. Diversi autori ²⁵ riportano del resto un'incidenza di sintomi del 40% circa, intesa come ansia, labilità emotiva, insonnia e depressione specialmente nel primo trimestre.

Per quanto riguarda il trattamento dei disturbi "maggiori" sotto descritti, non esistono linee guida, per cui sarà il singolo medico a dover decidere volta per volta il rapporto rischio-beneficio di una scelta farmacologica, sempre con riferimento alla farmacocinetica ed alla farmacodinamica dei farmaci in gravidanza (vedi p. 34) nonché alla valutazione della gravità del quadro e delle possibili conseguenze sul nascituro.

Il disturbo fittizio

Per disturbo fittizio in gravidanza si intende la simulazione o la rappresentazione intensa dei segni o dei sintomi legati alle complicazioni della gravidanza, quali sanguinamento vaginale, rottura prematura delle membrane, contrazioni premature, riduzione dei movimenti fetali ²³.

Un mancato riconoscimento delle caratteristiche fittizie di questi disturbi può portare ad errori di valutazione diagnostici con conseguenti interventi terapeutici inadatti.

L'insorgenza di un disturbo fittizio in gravidanza è un fattore prognostico negativo per lo sviluppo del medesimo disturbo nel post-partum somatizzato sulla madre stessa o sul nascituro.

I farmaci utilizzabili sono gli stessi utilizzati per queste patologie al di fuori della gravidanza, con scelta di tipi, dose e durata che variano ovviamente nel singolo caso.

In generale quando la gravità della patologia psichiatrica interferisce con una corretta gestione della gravidanza e può determinare rischi per il nascituro e per la madre, è indicato un intervento farmacologico nel rispetto dei citati principi di farmacocinetica e farmacodinamica della gravidanza.

Va ricordato l'utilizzo di terapie non farmacologiche quali la psicoterapia con particolare riferimento alla terapia cognitivo-comportamentale, molto utile nel trattamento dei disturbi d'ansia (attacco di panico), alla *light-therapy* (esposizione graduata alla luce) ed alla terapia da privazione di sonno utile nella depressione ²⁶.

Schizofrenia

Schizofrenia e disturbi psicotici in genere hanno un decorso variabile e tendono a migliorare: in effetti l'incidenza di nuovi casi è molto bassa 0,7-1% ²⁷.

Tuttavia la psicosi in gravidanza è un quadro clinico molto grave per le caratteristiche stesse del disturbo. Sovente in queste pazienti la gravidanza non è stata pianificata o non è desiderata, comporta un aumento dei fattori di rischio, come l'abuso di so-

Tabella I

I rischi di non riconoscere la depressione in gravidanza.

Inadeguata cura di sé della madre
• malnutrizione • abuso di sostanze • abuso di alcool
Rischio di preeclampsia
Aumentata probabilità di parto pretermine
Problemi neonatali
• minor peso alla nascita • minore circonferenza cardiaca • minori punteggi dell'indice di Apgar • alterazione funzione neurocomportamentale
Aumentato rischio di depressione post-partum

stanze, e può essere complicata da scarso o inesistente supporto sociale e familiare, vagabondaggio, povertà ed abusi ²⁸.

La presenza di sintomi produttivi come allucinazioni e deliri, rendono la gravida spesso incapace di riconoscere il suo stato e possono spingerla a gesti estremi quali l'aborto, l'interruzione di gravidanza e l'infanticidio ²⁹, specie nei casi in cui nella donna si sovrappone l'ulteriore grave problema rappresentato dall'affidamento legale del neonato ³⁰.

Molte donne sono comunque in grado di portare a termine la gravidanza con successo, con miglioramento delle capacità organizzative e cognitive che può perdurare anche nel post-partum, garantendo così un corretto attaccamento al neonato ³¹.

Disturbi dell'umore

Disturbo bipolare

Numerosi studi clinici evidenziano un miglioramento del disturbo bipolare in gravidanza. Secondo Viguera et al. ³² la gravidanza non influenza il rischio di sviluppare un disturbo bipolare in donne che hanno smesso di assumere il litio sei settimane prima. Grof et al. ³³ sottolineano che la gravidanza svolge un ruolo protettivo nei confronti delle ricadute in donne con disturbo bipolare di tipo I, litio-responder, che non venivano trattate durante tutta la gravidanza. Entrambi gli studi evidenziano comunque un rischio di scompenso nel post-partum che sale fino al 25-50%.

Nello studio di Sharma et al. ³⁴ emerge che donne con ricadute nonostante un trattamento farmacologico risultano eutimiche durante la gravidanza.

Dagli studi sopra citati emerge un chiaro ruolo protettivo della gravidanza per il disturbo bipolare, specialmente in donne con pregressa risposta positiva al trattamento farmacologico, mentre il post-partum risulta essere un periodo di rischio.

Un'attenzione particolare va rivolta ad una possibile ricaduta in senso maniacale che può portare la madre a comportamenti impulsivi ed azzardati (guida pericolosa, abuso di sostanze e di alcool, comportamenti

promiscui) tali da mettere a rischio la vita del nascituro.

Depressione

L'incidenza della depressione in gravidanza (10% circa) è comparabile a quella delle donne non gravidе ³⁵.

Nel primo trimestre di gravidanza la comparsa di sintomi depressivi di grado lieve è abbastanza comune, specialmente nelle donne giovani, con elevato tenore di vita e scolarizzazione, o con storia personale di disturbi depressivi ³⁶.

Questa sintomatologia depressiva si caratterizza per l'intensità lieve, la presenza di umore disfórico o irritabile, labilità emotiva e facilità al pianto e viene considerata una reazione "parafisiologica" alla gravidanza, evento di profondo cambiamento con l'implicita perdita.

La prevalenza della depressione in gravidanza è maggiore nel primo trimestre (13%), mentre decresce nel secondo (2,5-7%) e nel terzo (2,3-6,3%) ³⁷.

La sintomatologia è di difficile diagnosi da un lato perché insonnia, anergia, apatia, inappetenza e mancanza di concentrazione sono sintomi comuni in gravidanza, dall'altro per la possibile insorgenza di problemi internistici quali l'anemia, il diabete della gestazione e l'alterazione della funzione tiroidea ³⁸.

Il mancato riconoscimento dei sintomi depressivi può essere pericoloso sia perché la madre può non avere adeguata cura di sé (sviluppo di malnutrizione, abuso di sostanze o di alcool), sia per il rischio di sviluppo di preeclampsia³⁹. Studi recenti hanno del resto rilevato una correlazione tra sintomi depressivi nella madre e problemi quali parto pretermine, minor peso alla nascita, più piccola circonferenza cardiaca e punteggi dell'indice di Apgar più bassi⁴⁰.

Un alterato clima intrauterino può influenzare la funzione neurocomportamentale del neonato per cui i nati da madre depressa dimostrano minore attività frontale stimolata all'EEG⁴¹. I meccanismi con i quali i sintomi depressivi possono influenzare lo sviluppo neonatale non sono chiari: l'aumento dei livelli ematici di cortisolo e catecolamine possono modificare le funzioni del flusso ematico uterino, ma anche una disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, associata alla depressione, può avere effetto sullo sviluppo fetale, così come lo stress in gravidanza, che induce morte neuronale, può portare allo sviluppo anomalo delle strutture neuronali nel cervello fetale⁴².

Il mancato riconoscimento e conseguente mancato trattamento della depressione aumenta il rischio di depressione nel post-partum: la quota di donne depresse in gravidanza che sviluppa depressione post-partum differisce notevolmente nelle diverse indagini pubblicate, con variazioni tra 16-53% in due studi che avevano utilizzato la diagnosi clinica⁴³ e 36-75% in studi che avevano utilizzato solo i livelli dei sintomi⁴⁴. Inoltre, circa il 70% delle donne con depressione maggiore ricorrente ed in trattamento farmacologico fino a prima del concepimento presenta una ricaduta in gravidanza⁴.

Disturbi d'ansia

Disturbo d'ansia generalizzato

Un'ansia di grado lieve o moderato è comune in tutte le gravide e compatibile con l'intensa reazione emotiva del nuovo assetto psico-biologico.

I sintomi sono più evidenti nelle primipare, nelle donne di età avanzata, con un eleva-

to grado di istruzione e che lavorano fuori casa, tutte condizioni in cui la gravidanza rappresenta una modificazione di ruolo e di responsabilità e con cambiamenti rispetto alla vita professionale, sociale e familiare.

Il disturbo d'ansia generalizzato in gravidanza non mostra particolari peculiarità, se non per il fatto che l'aumento dei livelli di progesterone e dei suoi metabolici ha un effetto protettivo per azione diretta sui recettori GABA-ergici, mentre sintomi quali l'ipoventilazione e la tachicardia possono peggiorare l'ansia⁴⁵.

Attacco di panico

L'incidenza dell'attacco di panico in gravidanza è variabile: in alcune donne diminuiscono la frequenza e l'intensità, in altre insorge per la prima volta o peggiora⁴⁶.

L'attacco di panico (che può essere confuso con la sintomatologia della preeclampsia)⁴⁷ può contribuire all'insorgenza di complicazioni come il distacco di placenta per attivazione del sistema simpatico e transitoria ipertensione arteriosa⁴⁸.

Disturbo ossessivo-compulsivo

La gravidanza rappresenta un fattore di sicuro peggioramento del disturbo ossessivo-compulsivo⁴⁹ che può anche influenzare direttamente il decorso gravidico, ad esempio quando la paura di contaminazioni porti verso uno stato di malnutrizione o in caso di ritualità ossessive prima di una visita o di un accertamento.

Peggiori sono sicuramente le ossessioni ego-distoniche con la gravidanza come la paura di far del male o di uccidere il nascituro che ne rendono praticamente impossibile un normale decorso.

Disturbo post-traumatico da stress

Il disturbo post-traumatico da stress in gravidanza può essere collegato a specifiche situazioni legate ad esperienze del passato (pregressi abusi sessuali con ricordi traumatici riattivati dall'esperienza del parto). L'esperienza della gravidanza e il travaglio del parto possono essere vissute come intrusive e riattivare ricordi indesiderati oltre che precipitare veri e propri momenti dissociativi (*flash back*). In tali circostanze la

donna può sentire minacciato il controllo del proprio corpo sottoposto ad una situazione di passività forzata e ne può risultare una difficoltà di collaborazione con i sanitari e le procedure mediche.

Va sottolineato che anche senza una preesistente storia traumatica, la nascita del figlio è sufficientemente stressante per alcune donne tanto da scatenare un vero e proprio disturbo post-traumatico da stress ⁵⁰.

Fattore traumatico altamente patogeno è la gravidanza conseguente ad uno stupro.

Disturbi del sonno

Alterazioni del sonno sono normali in gravidanza, per lo più in termini di aumento delle ore di sonno notturne e diurne nel primo trimestre, mentre nel secondo il sonno diventa normale per poi diminuire nel terzo trimestre. Risvegli frequenti a fine gravidanza sono comuni per il continuo stimolo minzionale, il dolore, i movimenti fetali e la difficoltà a trovare una giusta posizione di riposo ⁵¹.

In molte donne la gravidanza è associata a parasonnie quali sonnambulismo, *pavor nocturnus*, incubi, sindrome delle gambe irritabili ed apnee notturne.

Il disturbo più frequente è la sindrome da

gambe irritabili (27% nelle donne gravide) ⁵² attribuito a carenza di folati, vitamina B12 e ferro ed esacerbato dall'uso di caffeina, nicotina, sigarette ed alcool.

Più pericolose sono le apnee notturne che possono generare uno stato di ipossiemia nella madre e conseguenti alterazioni di crescita fetale. La sindrome è dovuta spesso alla posizione supina della gestante durante il sonno, correggibile con semplici accorgimenti, come il decubito laterale ⁵³.

Disturbi della condotta alimentare

È un disturbo raro che colpisce donne con precedente storia di anoressia e bulimia, per le quali il mantenimento del peso corporeo rappresenta un pensiero dominante in tutta la gravidanza.

L'incidenza è molto bassa (3%) ⁵⁴ anche perché le donne anoressiche hanno gravi difficoltà nel concepimento.

I disturbi alimentari in gravidanza costituiscono un fattore di rischio per eclampsia, ritardo di crescita intrauterina e malformazioni congenite, ma anche per depressione ed ansia dovute al continuo senso di frustrazione nel non riuscire a mantenere il peso voluto.

Dati epidemiologici ⁵⁵ riportano che circa il 5-6% della popolazione femminile americana in età fertile risponde ai criteri di abuso o dipendenza da alcool e sostanze, il cui uso in gravidanza aumenta in modo esponenziale il rischio di complicanze ostetriche e perinatali.

Alcool

Gli effetti negativi dell'alcool sulla gravidanza e sul feto si esplicano sia direttamente, sia come conseguenza della combinazione con stile di vita e fattori nutrizionali. L'alcool infatti spiazzia le proteine, le vitamine e gli acidi grassi essenziali necessari per lo sviluppo fetale ed il suo metabolita attivo, l'acetaldeide, induce una serie di anomalie congenite note come "sindrome fetale indotta da alcool" ed anomalie più aspecifiche ⁵⁶.

La sindrome fetale da alcool (incidenza 1-2%) ⁵⁶ raggruppa anomalie strutturali, quali riduzione della fessura palpebrale, ipoplasia mascellare, riduzione del tessuto adiposo; anomalie cognitive, quali lieve e medio ritardo mentale; anomalie comportamentali, quali scarsa coordinazione nei movimenti, ipotonia, affaticabilità, deficit di attenzione, ritardo di crescita (peso ed altezza inferiori al 95° percentile).

Gli effetti aspecifici dell'alcool (incidenza 3-5%) ⁵⁶ si evidenziano clinicamente con ptosi palpebrale, soffi cardiaci, difetti di conduzione atriale, ipoplasia labiale, emangioma, insufficienza toracica.

Tabacco

Il fumo di sigaretta causa gravi complicanze ostetriche (aumentato rischio di aborto spontaneo, placenta previa e distacco pla-

Abuso di sostanze e gravidanza

Tabella II

Danni fetali da alcool.

Sindrome fetale alcolica
Anomalie strutturali
• riduzione della fessura palpebrale • ipoplasticità mascellare • riduzione del tessuto adiposo
Anomalie cognitive
• ritardo mentale lieve e medio
Anomalie comportamentali
• scarsa coordinazione nei movimenti • ipotonia • affaticabilità • deficit di attenzione • ritardo di crescita (peso ed altezza inferiori al 95° percentile)
Effetti aspecifici da alcool
• ptosi palpebrale • soffi cardiaci • difetti di conduzione striale • ipoplasia labiale • emangioma • insufficienza toracica

centare) ed è correlato con ritardo di crescita, basso peso alla nascita e nascita prematura ⁵⁷.

I deficit associati al fumo possono anche non apparire fino al terzo anno di vita e potrebbero indurre deficit cognitivi e problemi comportamentali come disturbi della condotta ⁵⁸.

Cocaina

Gli effetti della cocaina sul feto sono indi-

retti, cioè conseguenti allo stato tossico acuto materno: vasocostrizione, ipertensione, tachicardia ed aritmie determinano infatti da un lato riduzione del sangue placentare, vasocostrizione e riduzione del trasporto di ossigeno al feto, dall'altro un aumentato rischio di complicanze ostetriche quali aborto spontaneo e placenta previa ⁵⁵.

È stata anche descritta una sindrome d'astinenza nei neonati esposti alla cocaina per più di quattro mesi, caratterizzata da tremori, labilità emotiva, anomalie nello sviluppo motorio, persistenza di riflessi primitivi.

Oppiacei

L'uso di eroina durante la gravidanza aumenta l'incidenza di complicanze ostetriche quali ritardo di crescita, rottura prematura delle membrane, tossiemia, distacco di placenta, infezioni materne e neonatali e cecità.

Esiste inoltre una sindrome neonatale associata all'uso di eroina in gravidanza caratterizzata da irritabilità, difficoltà respiratorie, sudorazioni, tremori, ridotto peso alla nascita, riduzione della circonferenza cranica, fino alla morte improvvisa ⁵⁵.

Cannabis

I cannabinoidi sono liposolubili e attraversano con facilità la placenta; aumentano i livelli di monossido di carbonio e riducono i livelli di ossigeno. L'ipossiemia fetale è peggiorata dalla tachicardia e dall'ipertensione indotta dall'uso di cannabis nella madre con conseguente riduzione della circolazione utero-placentare.

Bibliografia

- 1 Pazzagli A, Monti MR. *Maternità come crisi*. Roma: Pensiero Scientifico 1999.
- 2 Bramante A. *Fare e disfare ... dall'amore alla distruttività*. Roma: Edizioni Aracne 2005.
- 3 Cohen LS, Nonacs RM. *Mood and anxiety disorders during pregnancy and postpartum*. Review of Psychiatry, volume 24. American Psychiatric Publishing, Inc. 2005.
- 4 Evans J, Heron J, Francomb H, Oke S, Golding J. *Cohort study of depressed mood during pregnancy and after childbirth*. BMJ 2001;323:257-60.
- 5 Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J. *Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines*. Am J Psychiatry 1996;153:592-606.
- 6 Fava GA, Kellner R, Michelacci L, Trombini G, Pathak D, Orlandi C, et al. *Psychological reaction to amniocentesis: a controlled study*. Am J Obstet Gynecol 1982;145:509-13.
- 7 Apfel RJ, Kelley SF, Frankel FH. *The role of hypnotizability in the pathogenesis and treatment of nausea and vomiting in pregnancy*. J Psychosom Obstet Gynaecol 1986;5:179-86.
- 8 Hod M, Orvieto R, Kaplan B, Friedman S, Ovardia J. *Hyperemesis gravidarum. A review*. J Reprod Med 1994;39:605-12.

- 9 Majerus PW, Guze SB, Delong WB, Robins E. *Psychological factors and psychiatric disease in hyperemesis gravidarum: a follow-up study of 69 vomiters and 66 controls*. Am J Psychiatry 1990;117:421-8.
- 10 Deuchar N. *Nausea and vomiting in pregnancy: a review of the problem with particular regard to psychological and social aspects*. Br J Obstet Gynaecol 1995;102:6-8.
- 11 Borrelli F, Capasso R, Aviello G, Pittler MH, Izzo AA. *Effectiveness and safety of ginger in the treatment of pregnancy-induced nausea and vomiting*. Obstet Gynecol 2005;105:849-56.
- 12 Smith C, Crowther C, Willson K, Hotham N, McMillian V. *A randomized controlled trial of ginger to treat nausea and vomiting in pregnancy*. Obstet Gynecol 2004;103:639-45.
- 13 Willets KE, Ekangaki A, Eden JA. *Effect of a ginger extract on pregnancy-induced nausea: a randomised controlled trial*. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2003;43:139-44.
- 14 WHO. *Monographs Selected on Medicinal Plants*. Vol. 1. Geneva: World Health Organization 1999.
- 15 European Scientific Cooperative on Phytotherapy. *Monographs on the Medicinal Uses of Plants Drugs*. ESCOP 2003.
- 16 Cohen LM. *A current perspective of pseudocyesis*. Am J Psychiatry 1982;139:1140-4.
- 17 d'Orban PT. *Child Stealing and Pseudocyesis*. Br J Psychiatry 1982;141:196-8.
- 18 Brown E, Barglow P. *Pseudocyesis. A paradigm for psychophysiological interactions*. Arch Gen Psychiatry 1971;24:221-9.
- 19 Spielvogel AM, Hohener HC. *Denial of pregnancy: a review and case reports*. Birth 1995;22:220-6.
- 20 Saunders E. *Neonaticides following "secret" pregnancies: seven case reports*. Public Health Rep 1989;104:368-72.
- 21 Brezinka C, Huter O, Biebl W, Kinzl J. *Denial of pregnancy: obstetrical aspects*. J Psychosom Obstet Gynaecol 1994;15:1-8.
- 22 Miller LJ. *Psychotic denial of pregnancy: phenomenology and clinical management*. Hosp Community Psychiatry 1990;41:1233-7.
- 23 Goodlin RC. *Pregnant women with Munchausen syndrome*. Am J Obstet Gynecol 1985;153:207-10.
- 24 Gold LH. *Use of Psychotropic Medication During Pregnancy: Risk Management Guidelines*. Psychiatric Annals 2000;30:421-32.
- 25 Biggs GG, Freeman RH, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*. 5th Edition. Baltimore, MD: Williams and Wilkins 1998.
- 26 American Academy of Pediatrics. *Use of psychoactive medication during pregnancy and possible effects on the fetus and newborn*. Pediatrics 2000;105:880-7.
- 27 Miller LJ, Finnerty M. *Sexuality, pregnancy, and childrearing among women with schizophrenia-spectrum disorders*. Psychiatr Serv 1996;47:502-6.
- 28 McNeil TF, Kaij L, Malmquist-Larsson A. *Women with nonorganic psychosis: factors associated with pregnancy's effect on mental health*. Acta Psychiatr Scand 1984;70:209-19.
- 29 Yoldas Z, Iscan A, Yoldas T, Ermete L, Akyurek C. *A woman who did her own caesarean section*. Lancet 1996;348:135.
- 30 Steward DE. *Schizophrenia and pregnancy*. Can Fam Physician 1984;30:1537-42.
- 31 Jacobsen T, Miller LJ, Kirkwood KP. *Assessing parenting competency in individuals with severe mental illness: A comprehensive service*. J Ment Health Adm 1997;24:189-99.
- 32 Viguera AC, Nonaes R, Cohen LS, Tondo L, Murray A, Baldessarini RJ. *Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing lithium maintenance*. Am J Psychiatry 2000;157:179-84.
- 33 Grof P, Robbins W, Alda M, Berghoefer A, Voitechovsky M, Nilsson A, et al. *Protective effect of pregnancy in women with lithium-responsive bipolar disorder*. J Affect Disord 2000;61:31-9.
- 34 Sharma V, Persad E. *Effect of pregnancy on three patients with bipolar disorder*. Ann Clin Psychiatry 1995;7:39-42.
- 35 Coble PA, Reynolds CF 3rd, Kupfer DJ, Houck PR, Day NL, Giles DE. *Childbearing in women with and without a history of affective disorder. I. Psychiatric symptomatology*. Compr Psychiatry 1994;35:205-14.
- 36 Alfonso D, Lovett S, Paul S, Arizmendi T, Nussbaum R, Newman L, et al. *Predictors of depression symptoms during pregnancy and postpartum*. J Psychosom Obstet Gynaecol 1991;12:255-71.
- 37 Kumar R, Robson KM. *A prospective study of emotional disorders in childbearing women*. Br J Psychiatry 1984;144:35-47.
- 38 Bryan TL, Georgiopoulos AM, Harms RW, Huxsahl JE, Larson DR, Yawn BP. *Incidence of postpartum depression in Olmsted County, Minnesota. A population-based, retrospective study*. J Reprod Med 1999;44:351-8.
- 39 Kurki T, Hiilesmaa V, Raitasalo R, Mattila H, Ylikorkala O. *Depression and anxiety in early pregnancy and risk for preeclampsia*. Obstet Gynecol 2000;95:487-90.
- 40 Alves SE, Akbari HM, Anderson GM, Azmitia EC, McEwen BC, Strand FL. *Neonatal ACTH administration elicits long-term changes in forebrain monoamine innervation. Subsequent disruptions in hypothalamic-pituitary-adrenal and gonadal function*. Ann N Y Acad Sci 1997;814:226-51.
- 41 Dawson G, Klinger LG, Panagiotides H, Hill D, Spieker S. *Frontal lobe activity and affective behavior of infants of mothers with depressive symptoms*. Child Dev 1992;63:725-37.
- 42 Uno H, Lohmiller L, Thieme C, Kemnitz JW, Engle MJ, Roecker EB, et al. *Brain damage induced by prenatal exposure to dexamethasone in fetal rhesus macaques. I. Hippocampus*. Brain Res Dev Brain Res 1990;53:157-67.
- 43 Hobfoll SE, Ritter C, Lavin J, Hulsizer MR, Cameron RP. *Depression prevalence and incidence among inner-city pregnant and*

- postpartum women. *J Consult Clin Psychol* 1995;63:445-53.
- ⁴⁴ Green JM, Murray D. *The use of the Edinburgh Postnatal Depression Scale in research to explore the relationship between antenatal and postnatal dysphoria*. In: Cox J, Holden J, eds. *Perinatal Psychiatry: the use and misuse of the Edinburgh Postnatal Depression Scale*. London: Gaskell 1994:180-215.
- ⁴⁵ Cowley DS, Roy-Byrne PP. *Panic disorder during pregnancy*. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1989;10:193-210.
- ⁴⁶ Griez EJ, Hauzer R, Meijer J. *Pregnancy and estrogen-induced panic*. *Am J Psychiatry* 1995;152:1688.
- ⁴⁷ Benjamin J, Benjamin M. *Panic disorder masquerading as pre-eclampsia*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993;51:81-2.
- ⁴⁸ Cohen LS, Rosenbaum JF, Heller VL. *Panic attack-associated placental abruption: a case report*. *J Clin Psychiatry* 1989;50:266-7.
- ⁴⁹ Neziroglu F, Anemone R, Yaryura-Tobias JA. *Onset of obsessive-compulsive disorder in pregnancy*. *Am J Psychiatry* 1992;149:947-50.
- ⁵⁰ Littner MR. *Snoring in pregnancy. Disease or not?* *Chest* 1996;109:859-61.
- ⁵¹ Brunner DP, Munch M, Biedermann K, Huch R, Huch A, Borbely AA. *Changes in sleep and sleep electroencephalogram during pregnancy*. *Sleep* 1994;17:576-82.
- ⁵² O'Keefe ST. *Restless legs syndrome: a review*. *Arch Intern Med* 1996;156:243-8.
- ⁵³ Loube DI, Poceta JS, Morales MC, Peacock, MD, Mitler MM. *Self-reported snoring in pregnancy. Association with fetal outcome*. *Chest* 1996;109:885-9.
- ⁵⁴ Lacey JH, Smith G. *Bulimia nervosa. The impact of pregnancy on mother and baby*. *Br J Psychiatry* 1987;150:777-81.
- ⁵⁵ Blume SB, Russel M. *Alcohol and substance abuse in the practice of obstetrics and gynecology*. In: Stewart DE, Stotland NL, eds. *Psychological aspects of women health care: the interface between psychiatry and obstetrics and gynecology*. Washington, DC: American Psychiatry Press 1993:391-409.
- ⁵⁶ Ness RB, Grisso JA, Hirschinger N, Markovic N, Shaw LM, Day NL, et al. *Cocaine and tobacco use and the risk of spontaneous abortion*. *N Engl J Med* 1999;340:333-9.
- ⁵⁷ Fergusson DM, Woodward LJ, Horwood LJ. *Maternal smoking during pregnancy and psychiatric adjustment in late adolescence*. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:721-7.
- ⁵⁸ McCance-Katz EF. *The consequences of maternal substance abuse for the child exposed in utero*. *Psychosomatics* 1991;32:268-74.

Problematiche psichiche nel post-partum

Le prime descrizioni dei disturbi mentali che si possono manifestare in occasione della nascita di un figlio risalgono ad Ippocrate nel 400 a.C., anche se furono gli psichiatri francesi del secolo scorso a conferire dignità nosografica e descrivere clinicamente la “follia puerperale”¹. Esquirol nel 1845² ne illustrò quattro diverse forme (demenza, mania, melanconia, monomania), mentre Marcè nel “*Traité de la folie puerpérale, de nouvelles accouchées et de nourrices*” del 1858³ dedicò particolare attenzione alle psicosi puerperali descrivendo una forma maniacale, una malinconica, una follia parziale ed una di deterioramento intellettuale.

Alla fine del secolo si confutò l'ipotesi che le malattie mentali post-natali fossero clinicamente distinte da altri disturbi mentali che si manifestano in altri momenti della vita e l'*American Psychiatric Association* (APA) nel 1952 rimosse il termine post-partum dalla prima edizione del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM). Ci fu poco interesse nei riguardi di questi disturbi fino a quando Paffenberger⁴ dimostrò che i ricoveri psichiatrici aumentavano nel primo mese dopo il parto e, successivamente, uno dei più citati studi dei disturbi mentali post-natali⁵ confermò che l'inci-

denza dei ricoveri nei tre mesi successivi al parto, se confrontata con quella di altri momenti della vita della donna, è notevolmente superiore.

Sebbene qualsiasi disturbo psichiatrico possa presentarsi o riacutizzarsi nel periodo post-natale, i disturbi affettivi risultano i più comuni.

Benché nell'attuale DSM-IV⁶ la specificazione riguardante l'esordio nel post-partum possa essere applicata all'episodio depressivo maggiore, maniacale o misto del disturbo depressivo maggiore, del disturbo bipolare I o II, o al disturbo psicotico breve, se l'esordio si colloca nelle quattro settimane dopo il parto, diversi autori hanno descritto un periodo a rischio per l'insorgenza dei disturbi mentali post-natali molto più ampio. I dati di Kendell et al.⁵ suggeriscono che il rischio di malattia sia estremamente elevato durante i primi tre mesi, ma rimanga alto per almeno il primo anno dopo la nascita.

Va aggiunto che diversi autori hanno rilevato che molte delle donne che sviluppano un disturbo dell'umore (una depressione unipolare o un disturbo bipolare) nel post-partum andranno incontro a successivi episodi di malattia, non correlati alla gravidanza o al puerperio^{7,8}.

Nonostante l'elevata frequenza dei disturbi mentali nel periodo post-natale, il rischio che non vengano riconosciuti e trattati rimane ancora oggi elevato. Nella depressione l'insorgenza può essere lenta ed insidiosa e

alcuni dei sintomi che caratterizzano l'episodio depressivo (per es. disturbi del sonno e dell'appetito, diminuzione dell'energia, calo della libido) possono essere osservati dopo il parto anche in donne non depresse.

**Screening
e diagnosi**

Molte donne tendono a nascondere i propri sintomi depressivi e ancora troppo spesso i sintomi vengono minimizzati o congedati come naturale conseguenza della nascita del figlio.

La letteratura descrive numerose strategie di intervento ⁹⁻¹¹ che possono essere messe in atto per identificare le madri più a rischio consentendo di migliorare tale situazione e limitare le conseguenze che queste patologie possono determinare sulla donna, sul bambino e sulla famiglia.

Cox et al. hanno sviluppato una scala di screening, l'*Edimburg Postnatal Depression Scale* (EPDS) ¹², tradotta in 24 lingue e validata attraverso numerosi studi ¹³, sviluppata specificamente per identificare la presenza di sintomi depressivi nelle donne puerperali. La EPDS è un questionario di autovalutazione composto da 10 *item* anche se nessuno di questi è specifico per l'esperienza post-na-

tale. Le donne devono scegliere per ciascun *item* la risposta che più si adatta al modo in cui si sono sentite negli ultimi sette giorni. La sua caratteristica principale è di non includere *item* somatici a causa della possibilità di confondere i sintomi somatici della depressione con normali sintomi fisiologici presenti nel puerperio. Il punteggio soglia di 12,5 è generalmente considerato il *cut-off* per identificare una possibile depressione ed implica la necessità di un esame più approfondito. La EPDS pur essendo una scala accurata in grado di rilevare l'86-95% delle donne identificate come depresse ¹⁴, non può sostituire una valutazione psichiatrica completa. Il colloquio clinico e l'eventuale utilizzo di scale di valutazione standardizzate che offrono la possibilità di confermare la diagnosi con una maggiore accuratezza permettono di decidere l'intervento ed il trattamento più indicato.

Maternity blues

Rappresenta la più comune delle sindromi del puerperio. La sua frequenza è particolarmente elevata e nelle diverse casistiche ¹⁵⁻¹⁷ oscilla dal 25 all'85% di tutte le donne che hanno partorito, e sperimenta una certa instabilità emotiva nelle prime due settimane dopo il parto.

La sintomatologia comprende facilità al pianto, che ne costituisce il sintomo centrale, labilità emotiva, ansia, irritabilità, cefalea, astenia, diminuzione della capacità di concentrazione, fino ad un leggero stato confusionale. Il quadro clinico si evidenzia generalmente nei primi 3-4 giorni dopo il parto ¹⁸ ed ha una durata di circa una settimana, entro la quale si risolve spontaneamente.

Questa sindrome, pur essendo generalmente benigna e di scarsa rilevanza clinica, costituisce dal punto di vista psicologico il momento in cui inizia il lavoro della maternità e si decide la sua elaborazione. Nei primi giorni dopo il parto infatti le angosce di separazione e di perdita sono vissute intensamente, l'orientamento affettivo della donna è mutevole e l'incertezza sulle proprie capacità materne non ancora sperimentate è molto presente. Questo periodo si può considerare una sorta di "tempo di latenza" affettivo necessario per realizzare

la rottura del legame fusionale con il feto ed iniziare la relazione col bambino reale ed i suoi bisogni ¹⁹.

Il fatto che questa condizione rientri nello spettro emotivo dei disturbi psichiatrici è confermato da una serie di fattori di rischio che comprendono: anamnesi familiare positiva per disturbi psichiatrici, anamnesi psicopatologica positiva per depressione, storia di disturbo disforico premestruale. Altri fattori di rischio descritti in letteratura comprendono: presenza durante la gravidanza di eventi di vita stressanti, scarso adattamento sociale, sentimenti ambivalenti e modalità ansioso depressive ^{20 21}.

Trattamento

Data la sua transitorietà non sono necessari interventi medici e psichiatrici specifici, essendo generalmente sufficienti rassicurazione, supporto ed informazione su quanto sta accadendo. Infatti, sebbene la sintomatologia sopra descritta possa essere dolorosa, tipicamente non si riflette sulle capacità della mamma di prendersi cura di sé e del proprio bambino ¹⁰.

Le donne ed i loro partner traggono beneficio dal supporto e dalla rassicurazione che

questi sintomi sono comuni, transitori e che si risolveranno rapidamente.

Dato che le neomamme vengono generalmente dimesse dall'ospedale pochi giorni dopo il parto, dovrebbero essere informate di questa condizione prima della dimissione ed essere comunque te-

nute sotto controllo per assicurarsi che i sintomi non persistano o che evolvano in una depressione puerperale. È importante identificare le donne con *maternity blues* poiché il 20% di esse presenta un episodio depressivo maggiore nel primo anno dopo il parto ^{22 23}.

Le più recenti evidenze suggeriscono che i disturbi affettivi del post-partum sono clinicamente indistinguibili dai disturbi dell'umore che insorgono in altri momenti della vita della donna ^{17 24}.

La presentazione clinica della depressione puerperale risponde ai criteri del DSM-IV per l'episodio depressivo maggiore ⁶, con la specificazione riguardante l'esordio che deve avvenire nelle quattro settimane successive al parto, anche se sulla definizione del criterio temporale di esordio vi è attualmente mancanza di consenso. Infatti, diversi dati in letteratura suggeriscono che gli episodi depressivi si manifestano prevalentemente nel primo trimestre, ma che sono comuni fino a nove mesi dopo il parto tanto che anche questi episodi tardivi andrebbero considerati depressioni puerperali. Probabilmente i casi osservati tardivamente corrispondono a quelle forme depressive cosiddette "da svezzamento" che seguono il primo significativo distacco all'interno della relazione madre-bambino.

Nonostante la sua incidenza possa variare nei diversi studi dal 9 al 22%, solo il 49% delle donne in gravidanza che presentano sintomi depressivi richiede un intervento medico ²⁵ e secondo Ramsay ²⁶ fino al 50% dei casi di depressione nel post-partum resta sconosciuto.

I sintomi depressivi e la depressione che si presentano nel puerperio meritano particolare attenzione non solo per il rischio particolarmente elevato di ricadute, ma anche per gli effetti negativi, ormai ampiamente documentati dalla letteratura sullo sviluppo ed il benessere del bambino, e per i possibili effetti sulla relazione di coppia.

In particolare, la depressione materna diminuisce la capacità della madre di prendersi cura del neonato in modo adeguato nelle varie fasi dello sviluppo ²⁷ e le madri con epi-

sodi depressivi post-natali sembrano avere minore possibilità di sviluppare e di godere una relazione con i propri figli rispetto alle madri non depresse ^{28 29}. Gli studi che hanno valutato gli effetti a lungo termine della depressione materna sul bambino riportano la presenza di disturbi nell'attaccamento ³⁰, disturbi cognitivi e sociali ³¹, disturbi emotivi e comportamentali tra cui disturbi del sonno, problemi di alimentazione, di temperamento o di separazione ³².

Fattori eziopatogenetici

L'eziologia della depressione post-natale risulta tuttora incerta nonostante in letteratura siano state avanzate numerose ipotesi. I fattori eziologici più rilevanti per la depressione puerperale sono quelli che generalmente sono stati associati con la depressione in generale: un'anamnesi personale positiva per episodio depressivo o distimia e una storia positiva familiare per disturbi affettivi aumenta in modo significativo il rischio per la depressione nel post-partum, come pure una difficile relazione col partner, elevati livelli di stress vitali, bassi livelli di supporto sociale ³³⁻³⁵. Tra i possibili fattori di rischio troviamo anche un elevato numero di eventi di vita sfavorevoli in vicinanza del parto e possibili complicazioni ostetriche ³⁶.

I ricercatori che si sono concentrati sui fattori biologici per spiegare l'insorgenza della depressione post-natale si sono concentrati principalmente sui profondi cambiamenti ormonali che avvengono dopo il parto ³⁷, sul collegamento tra i disturbi della ghiandola tiroidea ³⁸ e gli anticorpi della tiroide ed infine sull'ipotesi che le alterazioni dei sistemi neurotrasmettitoriali riscontrate nel periodo post-natale siano simili a quelle rilevate nei disturbi affettivi presenti in altri momenti della vita ³⁹⁻⁴¹.

Depressione puerperale

Sebbene sia stato suggerito che la depressione puerperale possa essere causata da bassi livelli di progesterone o di estrogeni o da elevati livelli di prolattina, non sono state trovate relazioni particolarmente significative^{37 41}. Alcune donne potrebbero essere particolarmente vulnerabili alle normali variazioni ormonali che possono così fungere da fattori scatenanti la depressione^{41 42}.

Adler e Cox⁴³ osservarono che le madri che avevano allattato i loro figli e che avevano assunto una terapia contraccettiva orale dopo il parto mostravano un rischio più elevato di sviluppare un episodio depressivo nei 3-5 mesi successivi rispetto alle donne che avevano esclusivamente allattato, ma che non avevano assunto contraccettivi orali.

Così pure non hanno portato a risultati definitivi gli studi che si sono occupati del possibile collegamento tra i disturbi tiroidei e lo status dei suoi anticorpi come possibile fattore per lo sviluppo della depressione post-natale. Harris³⁸ suggerisce che questo possa essere un elemento rilevante solo in quelle donne che sviluppano sintomi depressivi tra i due e i cinque mesi dopo il parto, ma lo stesso autore⁴⁴ ha evidenziato nelle donne positive agli anticorpi antitiroide una minor associazione tra depressione post-natale e disfunzioni tiroidee.

Non sono state dimostrate evidenze conclusive sulla relazione tra sintomi depressivi nel post-partum e i vari sistemi neurotrasmettitoriali, così come rispetto ai livelli liberi o totali di triptofano ed ai livelli di cortisolo plasmatico.

Sono necessarie ulteriori ricerche sulle variabili biologiche correlate alla depressione post-natale, anche se verosimilmente si ritiene che i fattori biologici agiscano insieme ai fattori psicosociali^{37 38 44} nel determinare lo sviluppo della depressione puerperale.

Quadro clinico e problemi diagnostici

Nelle donne che sviluppano una depressione post-natale il quadro clinico può presentarsi secondo un *continuum* di gravità sintomatologica.

La depressione tende ad esordire generalmente nelle 3-4 settimane successive al parto. In alcune donne la *maternity blues* con-

tinua, diventa più severa compromettendo le capacità della madre di prendersi cura di sé e del proprio bambino tanto che il 20% delle donne con questa sindrome sviluppa un episodio depressivo.

Nelle altre, un periodo di relativo benessere è seguito da un esordio graduale di segni e sintomi tipici dell'episodio depressivo maggiore: umore depresso, facilità al pianto, labilità emotiva e perdita di interesse nelle abituali attività. Frequentemente vengono descritti disturbi del ritmo sonno-veglia e dell'appetito, calo della libido, difficoltà di concentrazione e disturbi di memoria, affaticabilità ed irritabilità⁴⁵. Accanto a questi possono essere presenti sentimenti di colpa, di inadeguatezza e di incapacità di prendersi cura del neonato, paura di perdere il controllo o di poter fargli del male. Alcune donne inoltre mostrano un'eccessiva preoccupazione per la salute del piccolo e possono vedere loro stesse come madri non sufficientemente amorevoli.

Nelle forme più gravi è presente un'ideazione suicidaria, anche se il suicidio appare relativamente meno frequente nelle donne che diventano depresse nel post-partum¹⁰.

Frequentemente con il quadro depressivo coesistono sintomi ansiosi¹⁰ molto di più che in donne con depressione non legata al puerperio e in un recente studio un terzo delle donne con depressione post-natale rispondeva ai criteri per un disturbo d'ansia, più spesso generalizzato⁴⁶, od un disturbo di panico.

Trattamento

Prima di avviare una qualsiasi forma di trattamento dovrebbero essere escluse con valutazioni cliniche e laboratoristiche possibili cause organiche di depressione (ad es. disfunzioni tiroidee, anemie).

Sebbene la depressione nel post-partum sia relativamente comune, pochi sono gli studi che hanno valutato in modo sistematico l'efficacia degli interventi sia di tipo farmacologico che non farmacologico nel trattamento di questo disturbo. Fino ad ora nessun dato suggerisce che la depressione post-natale debba essere gestita in modo differente dalla depressione maggiore non puerperale, anche se è presente un'appa-

rente tendenza dei clinici a trattare le donne con questo disturbo con un'intensità minore rispetto alle altre pazienti, aumentando in questo modo il rischio di morbidità nelle madri. La depressione che si manifesta durante il periodo puerperale richiede la stessa intensità di trattamento degli episodi depressivi maggiori che si presentano in altri momenti della vita della donna e, come per questi, un più precoce inizio di trattamento è associato ad un esito migliore¹⁰.

In particolare, le linee guida per il trattamento farmacologico della depressione post-natale non differiscono in modo sostanziale da quelle per il trattamento della depressione in altri periodi della vita, tranne per la particolare attenzione rivolta al rischio di esposizione del neonato agli psicofarmaci per le madri che allattano.

Finora hanno avuto successi limitati i trat-

tamenti che hanno puntato su possibili cause organiche della depressione puerperale quali, ad esempio, la terapia sostitutiva con estrogeni^{47,48} o progestinici⁴⁹ per correggere la supposta deplezione (o cambiamento dei livelli plasmatici) degli steroidi gonadici.

Per quanto riguarda gli interventi di tipo non farmacologico, in letteratura ne vengono descritti diversi tipi che vanno dalle visite domiciliari^{50,51} agli interventi psico-educazionali, alla comunicazione con i parenti e al supporto del partner⁵². Buoni risultati sono stati riportati anche con l'utilizzo della terapia interpersonale (IPT)^{53,54}, della terapia cognitivo-comportamentale individuale (CBT)⁵⁵ e di gruppo⁹.

Le strategie terapeutiche attualmente più efficaci tendono ad utilizzare interventi combinati di tipo farmacologico e non farmacologico.

La più grave delle malattie che possono presentarsi nel post-partum, la psicosi post-partum, si manifesta in circa 1-2 casi ogni 1000 nascite^{56,5}. Sebbene le donne affette da schizofrenia presentino frequentemente ricadute psicotiche dopo il parto, attualmente la maggior parte dei ricercatori ritiene che la maggioranza delle psicosi puerperali siano l'espressione di un disturbo affettivo⁵.

Le primipare presentano un rischio di esposizione più elevato rispetto alle altre donne; Kendell et al.⁵⁷ hanno riscontrato una percentuale del 62% di casi di psicosi puerperali in primipare contro una percentuale del 47% nella popolazione generale. Non è stata riscontrata una relazione significativa con l'età materna⁵, la classe sociale o culturale.

McNeil^{58,61} ha evidenziato numerose differenze tra le donne che mostravano un precoce esordio dei sintomi (entro le prime tre settimane dalla nascita) e le donne con un esordio di malattia più tardivo. Le donne con un esordio precoce erano tendenzialmente più giovani, primipare e presentavano un disturbo affettivo. Al contrario le donne con un esordio più tardivo che mostravano un disturbo schizofreniforme erano meno giovani, single e di livello socio-economico più basso.

Fattori eziopatogenetici

L'eziopatogenesi delle psicosi puerperali è complessa e sono diversi i fattori associati e riportati in letteratura. Il rischio di sviluppare una psicosi nel post-partum è legato soprattutto alla presenza di disturbi psichici nella storia personale e familiare della donna. In particolare è stato riportato da Kendell et al.⁵ che una storia di disturbo bipolare conferisce approssimativamente un rischio del 35%. Una pregressa psicosi post-partum conferisce un rischio di recidiva del 22-33%^{5,7,62}. Avere sia un disturbo bipolare sia un precedente episodio di psicosi post-partum incrementa il rischio per una successiva psicosi post-natale fino al 50%⁵.

Per quanto riguarda la familiarità, la letteratura è concorde nel riportare una maggior percentuale di disturbi psichici prevalentemente dello spettro affettivo nei parenti delle donne affette da una psicosi puerperale.

Gli studi neuroendocrinologici che coinvolgono donne affette da psicosi puerperale sono relativamente pochi. Kumar et al.⁶³ hanno elencato i problemi connessi alla selezione di pazienti affetti da questo disturbo, ma che non assumevano neurolettici, per ricerche di natura neuroendocrinologi-

Psicosi puerperali

ca; sottolineavano però anche la necessità di utilizzare moderne tecnologie bio-mediche per verificare la validità di ipotesi neuroendocrine sull'eziologia della psicosi post-partum.

George e Sandler ⁶⁴ hanno passato in rassegna varie teorie biologiche sulla psicosi post-partum e hanno messo in relazione i sintomi psicotici con lo "shock ormonale" che si verifica dopo il parto con la brusca e drastica caduta dei livelli ematici di numerosi ormoni, che in precedenza erano gradualmente aumentati nel corso della gravidanza. Alcuni studi sulle relazioni fra psicosi puerperale e calo dei livelli di estradiolo sono stati in realtà condotti su gruppi campione molto piccoli e hanno dato luogo a risultati contraddittori ^{65 66}. Wieck et al. ⁶⁷, misurando la secrezione di ormone somatotropo in risposta alla somministrazione di apomorfina in otto donne che avevano da poco partorito, hanno rilevato un'aumentata sensibilità dopaminergica a livello ipotalamico.

Il ruolo della prolattina nelle psicosi puerperali resta poco chiaro; alcuni ricercatori hanno osservato l'esistenza di una correlazione fra livelli plasmatici di questo ormone e i disturbi post-partum ^{66 68}, ma questi studi hanno anche riscontrato ampie variazioni individuali dovute all'allattamento.

Infine, i tassi dell'ormone peptidico β -endorfina sembrano essere significativamente ridotti in donne con grave depressione post-partum ^{69 70}, ma non sono stati sistematicamente determinati in puerpere che soffrono di psicosi. È evidente che in questo campo specifico saranno necessari ulteriori studi, tesi in particolare a superare le difficoltà metodologiche poste dalle fluttuazioni ormonali femminili e a rendere così possibili confronti diretti fra pazienti e soggetti di controllo.

Quadri clinici e problemi diagnostici

Nella maggior parte delle donne che sviluppano una psicosi puerperale i sintomi compaiono entro le prime 2-3 settimane dal parto ⁷¹.

Vi può essere un periodo asintomatico della durata di 2-3 giorni o la presenza di sintomi prodromici che comprendono disturbi del sonno, affaticabilità, labilità emotiva, de-

pressione, irritabilità e difficoltà nel prendersi cura del neonato.

La sua presentazione è spesso drammatica, nella maggior parte dei casi risponde ai criteri di un disturbo affettivo e i sintomi ricordano quelli di un episodio maniacale (o misto) a rapida insorgenza.

Il quadro clinico può comprendere sintomi affettivi con elementi deliranti, sia congrui con il disturbo dell'umore che incongrui con allucinazioni, perplessità, incoerenza, disorganizzazione evidente del comportamento. Frequentemente questa presentazione sintomatologica è accompagnata da agitazione o rallentamento psicomotorio, disorientamento e confusione mentale. I contenuti del delirio sono quasi sempre collegati all'esperienza materna, alla vita e alla salute del bambino che la madre crede spesso compromesse per causa sua, deliri di negazione dell'esistenza stessa del figlio e della maternità o di attribuzione grandiosa di questa ¹⁹.

Nella depressione psicotica, accanto ai sintomi che tipicamente caratterizzano l'episodio depressivo, come l'umore depresso associato alle alterazioni del ritmo sonno-veglia, dell'appetito e dell'energia, troviamo la perdita di interesse e piacere nelle comuni attività della routine quotidiana.

I sentimenti di colpa, di inutilità e di vuoto assumono una connotazione delirante e associati a questi troviamo spesso ricorrenti pensieri di morte o una franca intenzionalità suicidaria.

Nella forma maniacale, la donna tipicamente può apparire eccitata, euforica, grandiosa, irritabile ed iperattiva; mostrare un diminuito bisogno di sonno ed il suo appetito può essere marcatamente ridotto o, al contrario, esagerato. Le convinzioni deliranti sono comuni e spesso sono polarizzate sul neonato e l'*insight* è generalmente ridotto o assente. Nei deliri frequentemente riportati le pazienti sostengono che il loro bambino presenta dei difetti o sta per morire, e nei deliri di grandezza che il figlio possiede poteri speciali o che rappresenta Dio o il Diavolo.

Nonacs ¹⁰ sottolinea come il rischio di suicidio ed infanticidio sia, in questa popolazione di pazienti, particolarmente elevato.

La prognosi a lungo termine appare influenzata dalla rapidità di insorgenza dei sintomi.

Gli episodi psicotici che si manifestano nelle prime tre settimane dalla dimissione sembrano mostrare un andamento più favorevole rispetto a quelli che si sviluppano più tardivamente. Una particolarità di queste forme riguarda la tendenza a recidivare in occasione di successive maternità, con una percentuale di rischio del 30% circa. Clinicamente le ricadute assumono le caratteristiche della crisi precedente, con la comparsa di disturbi affettivi forse più evidente.

Trattamento

La gestione delle psicosi puerperali richiede interventi medici, psichiatrici, psicologici e di assistenza articolati secondo il quadro clinico e la gravità della sintomatologia. Poiché tale condizione comporta un elevato rischio di suicidio, negligenza nella cura del bambino o nei casi più gravi infanticidio (1 caso su 50.000), l'ospedalizzazione psichiatrica delle pazienti è raccomandata nella maggior parte dei casi.

Un'accurata valutazione internistica dovrebbe essere effettuata per escludere un'eventuale eziologia organica (per es. tiroiditi, sindrome di Sheehan's, infezione da HIV, stati di intossicazione, disordini autoimmuni correlati alla gravidanza, tumori cerebrali).

Gli interventi farmacologici variano a seconda del quadro clinico presentato. Nella depressione con sintomi psicotici, l'associazione di un antidepressivo serotoninergico (Escitalopram, Citalopram, Sertralina, Fluoxetina) con un neurolettico classico (Aloperidolo) o un antipsicotico atipico (Olanzapina, Quetiapina), appare in grado di controllare i sintomi psicotici così come i sintomi depressivi.

Nelle pazienti che non rispondono alla terapia farmacologica o la cui sintomatologia appare ingravescente, la terapia elettroconvulsiva rappresenta un trattamento alternativo efficace, in grado di determinare la completa remissione dei sintomi in 6-8 sedute.

Sebbene gli antidepressivi siano efficaci nelle pazienti con psicosi depressive, dovrebbero essere utilizzati con cautela nelle psicosi post-partum per il maggior rischio di indurre forme a cicli rapidi⁶².

Se prevale la sintomatologia affettiva bipolare (ipomaniacale e mania), dovrebbero

essere iniziati immediatamente gli stabilizzanti dell'umore. Il litio va somministrato alla dose di 600-1200 mg al giorno, mantenendo il livello plasmatico all'interno del range terapeutico 0,6-0,8 mEq/l.

Le pazienti che non rispondono al litio vanno trattate con altri stabilizzanti dell'umore (Valproato, Carbamazepina, Olanzapina) che possono essere utilizzati in monoterapia, ma più frequentemente vengono associati con un neurolettico classico o un antipsicotico atipico per il controllo acuto dell'eccitamento maniacale o dei sintomi psicotici.

Il trattamento con fenotiazine e butirrofenoni riduce inizialmente la perplessità e l'angoscia ed entro pochi giorni agisce anche sui deliri e le allucinazioni.

Sebbene Appleby et al.⁵⁵ riportino che le pazienti che presentano un primo episodio psicotico nel post-natale hanno una prognosi a lungo termine migliore delle pazienti i cui episodi di malattia si presentano in altri periodi della vita, tuttavia anche queste ultime presentano un rischio del 60% di sviluppare un disturbo affettivo ricorrente^{72 73}.

Le pazienti vanno informate del rischio di ricaduta ed istruite a riconoscere i segnali d'allarme di una possibile ricorrenza.

Le donne con episodi psicotici pregressi e con diagnosi di schizofrenia in terapia con neurolettici dovrebbero in ogni caso ridurre gradualmente i dosaggi dei farmaci nelle due settimane che precedono la data prevista del parto per prevenire possibili effetti negativi sul nascituro. Tuttavia è necessario che l'assunzione di antipsicotici riprenda subito dopo la nascita del bambino per evitare recidive; il periodo post-natale è infatti un momento di grande vulnerabilità sia per le brusche variazioni ormonali, sia per lo stress legato al fatto di doversi prendere cura di un neonato.

Sia alle madri schizofreniche sia alle donne che sviluppano una psicosi puerperale dovrebbe, inoltre, essere offerta la possibilità di restare in ospedale fino a che non si sentono a proprio agio con i loro bambini e a casa non sia stato organizzato un progetto terapeutico ed un'assistenza domiciliare.

I dosaggi e gli effetti collaterali dei farmaci devono essere attentamente controllati e le

madri dovrebbero essere guidate e seguite per quanto riguarda le loro capacità di prendersi cura e di relazionarsi con i neonati. L'importanza del sonno e il rischio di ricadute in caso di privazione o di pattern ec-

cessivamente sregolati, dovrebbero sempre essere tenuti presenti ed eventuali problemi di questo tipo dovrebbero venire affrontati prontamente con adeguamenti terapeutici di assistenza e/o supporto.

Disturbi d'ansia

La sintomatologia ansiosa ed i disturbi d'ansia che si presentano nel post-partum sono stati sottostimati anche se possono essere più comuni della depressione. I sintomi ansiosi possono essere preminenti in questa popolazione e le donne frequentemente presentano ansia generalizzata, attacchi di panico o sintomi ipocondriaci ⁷⁴.

Disturbi d'ansia con o senza attacchi di panico possono esordire nel periodo successivo al parto ⁷⁵ o rappresentare la riesacerbazione di un disturbo preesistente ⁷⁶. Una review di otto studi sul disturbo di panico ha mostrato che il 44% delle donne aveva avuto una ricaduta e il 10% un esordio nel post-partum ⁷⁷. La condizione riferita con maggior frequenza sembra essere il disturbo di panico con o senza agorafobia. Gli attacchi di panico si presentano con il tipico quadro sintomatologico e rispondono agli abituali trattamenti farmacologici (inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI), benzodiazepine (BZD), Paroxetina Escitalopram, etc.).

Il grado con cui un disturbo d'ansia pregravidico possa predire la ricomparsa dell'ansia nel post-partum non è noto ⁷⁸. È stato ipotizzato che il peggioramento degli attacchi di panico nel puerperio possa essere causato dal rapido cambiamento di concentrazione degli ormoni riproduttivi sui siti di legame monoaminergici ⁷⁹ o alla relazione tra la caduta dei livelli di progesterone dopo il parto e il conseguente aumento nel sangue di pCO₂ ⁸⁰.

È stato documentato da vari studi presenti in letteratura che la presenza di una moderata, ma costante, sintomatologia legata alla sfera ansiosa durante la gravidanza possa rappresentare un fattore di rischio per la comparsa sia di un disturbo d'ansia ⁷⁸ che di una depressione nel post-partum.

Molte madri, inoltre, possono mostrare quella che viene definita *maternity neurosis*, caratterizzata da una forma particolare

ed eccessiva di apprensione per la salute del bambino, da sintomi ansiosi nei confronti del neonato legati alla paura delle cure infantili e basata sul senso di responsabilità. Le madri che presentano questo stato ansioso polarizzato sul bambino, possono arrivare a sviluppare una fobia per il figlio. Nelle donne che ricevono minor supporto dal partner e dalla famiglia, i sintomi ansiosi e le preoccupazioni materne possono raggiungere livelli inadeguati e patologici. Anche la paura per "la morte improvvisa" del neonato rientra in questo tipo di preoccupazione e di timore. La manifestazione principale è rappresentata da una maggior vigilanza notturna, in cui la madre resta sveglia ad ascoltare il respiro del neonato e frequentemente va a controllarlo arrivando a privazioni di sonno anche gravi.

Non è rara, durante il puerperio, la comparsa di una sintomatologia ossessivo-compulsiva o lo sviluppo di un vero disturbo ossessivo compulsivo (DOC).

Un recente studio ha rilevato che nelle donne con DOC vi potrebbe essere un rischio maggiore di sviluppare depressione nel post-partum ⁸¹ e, non raramente, donne con una depressione post-natale possono presentare accanto ai sintomi che più caratterizzano l'episodio affettivo anche sintomi ossessivi compulsivi.

Le donne con questi sintomi sperimentano pensieri intrusivi di fare del male al neonato e cercano di evitare le situazioni rischiose nelle quali sentono che potrebbero agire i loro pensieri (per es. fare il bagno o dormire con i loro bambini, preparare da mangiare con coltelli affilati).

Jennings et al. ⁸² trovarono che su 100 donne depresse, 21 avevano pensieri ricorrenti di fare del male al loro bambino e per questo prendevano delle precauzioni, e 24 erano spaventate di rimanere da sole con loro. La gestione di questi sintomi comporta

l'utilizzo di una terapia antidepressiva specifica associata ad un intervento psicologico mirato. È importante infatti scoraggiare

il timore nei confronti del bambino ed incoraggiare invece il gioco e le coccole per rinforzare i sentimenti positivi materni.

L'importanza della prima relazione tra madre e bambino e l'effetto dannoso della presenza dei disturbi psichiatrici materni sul benessere e il successivo sviluppo del bambino è ormai ampiamente documentata dalla letteratura. Nell'immediato periodo dopo il parto, il 40% circa delle primipare sperimenta un moderato distacco o sentimenti negativi nei confronti del neonato, con un graduale intensificarsi dei sentimenti materni solo nelle successive settimane⁸³⁻⁸⁵. Fattori sociali e culturali influenzano le prime relazioni della madre con il proprio bambino⁸⁴. Si sta ancora studiando il ruolo dei tratti di personalità della madre nel facilitare o interferire con l'attaccamento. Le donne che a loro volta hanno avuto relazioni disturbate o inadeguate con la propria madre⁸⁶ o le giovani ragazze-madri prive di supporti sociali sono considerate particolarmente a rischio per lo sviluppo di un disturbo dell'attaccamento. Anche i parti dolorosi e difficili sono stati messi in relazione con l'iniziale distacco materno⁸⁷. La prematurità della nascita e la presenza di difetti congeniti nel neonato può determinare la mancanza di attaccamento o il rifiuto per paura di una successiva perdita. Anche la presenza di fattori stressanti economici ed ambientali tende ad esacerbare le difficoltà di attaccamento e un persistente rifiuto del neonato si riscontra con maggior frequenza in gravidanze non desiderate⁸⁸. La presenza di una patologia psichica materna interferisce con gli scambi comportamentali ed emotivi che sono oggi ritenuti necessari affinché si possa sviluppare un'interazione efficace tra madre e bam-

no e condiziona lo stile di attaccamento.

I disturbi dell'attaccamento sono comuni nelle neomamme, ma possono essere notevolmente più severi nelle madri con un disturbo affettivo o una psicosi puerperale e nelle donne con schizofrenia⁸⁸.

La depressione materna ed in particolare la sua gravità e durata sono state messe in relazione con lo strutturarsi nel bambino di uno stile di attaccamento insicuro (evitante e ambivalente) che può aumentare il rischio di futuri disturbi affettivi⁸⁹.

Le madri depresse sembrano cullare i loro bambini meno a lungo, prestano loro minore attenzione e mostrano minor attaccamento verso gli stessi⁹⁰. I neonati di madri depresse sono a maggior rischio di essere abbandonati, hanno temperamenti difficili e sono sicuramente meno attaccati alle loro madri⁹⁰⁻⁹². La perdita di una relazione in questo periodo critico aumenta il rischio di futuri problemi emotivi nel bambino⁹²⁻⁹⁵.

Studi di follow-up a lungo termine hanno mostrato che difficoltà comportamentali e difficoltà cognitive sono più comunemente osservate nei bambini le cui madri avevano sofferto di depressione post-natale⁹⁶⁻⁹⁷. Un'aumentata percentuale di fenomeni psicopatologici soggettivi ed oggettivi è stata riscontrata fra i bambini di madri depresse al primo anno di asilo⁹⁸ e i bambini di madri depresse hanno maggior bisogno di cure mediche⁹⁹. Inoltre è stato riportato che la depressione materna è legata ad un maggior utilizzo del pronto soccorso¹⁰⁰ e ad una minore tendenza ad osservare le raccomandazioni per la prevenzione¹⁰⁰.

**Impatto della
psicopatologia
materna
sullo sviluppo
del bambino**

¹ Ey H, Bernard P, Brisset CH. *Manuel de Psychiatrie*. Paris: Masson 1970.

² Esquirol E. *Des Maladies Mentales. Considérées sous les Rapports Médical, Hygiénique et médique Legal*. Philadelphia, PA: Lea & Blanchard 1845.

³ Marcé LV. *Traite de la Folie des Femmes Enceintes: des Nouvelles Accouchées et des Nourrices*. Paris, France: Balliere 1858.

⁴ Paffenberger RS. *Epidemiological aspects of*

postpartum mental illness. Br J Prevent Soc Med 1964;18:189-95.

⁵ Kendell RE, Chalmers JC, Platz G. *Epidemiology of puerperal psychoses*. Br J Psychiatry 1987;150:662-73.

⁶ American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association 1994.

Bibliografia

- 7 Davidson J, Robertson E. *A follow-up study of postpartum illness, 1946-1978*. Acta Psychiatr Scand 1985;71:451-7.
- 8 Platz C, Kendell RE. *A matched-control follow-up and family study of "puerperal psychosis"*. Br J Psychiatry 1988;153:90-4.
- 9 Milgrom J, Martin PR, Negri LM. *Depressione postnatale*. Grandolo, TN: Edizioni Erikson 2003.
- 10 Nonacs R. *Postpartum psychiatric illness: diagnosis and treatment options*. Directions in Psychiatry 2003;23:223-33.
- 11 Brockington I. *Diagnosis and management of post-partum disorders: a review*. World Psychiatry 2004;3:89-95.
- 12 Cox JL, Holden JM, Sagovsky R. *Detection of postnatal depression: development of the 10 item Edinburgh Postnatal Depression Scale*. Br J Psychiatry 1987;150:782-6.
- 13 Eberhard-Gran M, Eskild A, Tambs K, Opjordsmoen S, Samuelsen SO. *Review of validation studies of the Edinburgh Postnatal Depression Scale*. Acta Psychiatr Scand 2001;104:243-9.
- 14 O'Hara MW. *Postpartum depression: identification and measurement in a cross-cultural context*. In: Cox J, Holden J, eds. *Perinatal Psychiatry: Use and Misuse of the Edinburgh Postnatal Depression Scale*. American Psychiatric Press 1994:145-68.
- 15 Harris B. *Maternity blues*. Br J Psychiatry 1980;136:520-1.
- 16 Lanczik M, Spingler H, Heidrich A, Becker T, Kretzer B, Albert P, Fritze J. *Post-partum blues: depressive disease or pseudoneurasthenic syndrome*. J Affect Disord 1992;25:47-52.
- 17 O'Hara MW, Zekoski EM, Philipps LH, Wright EJ. *Controlled prospective study of postpartum mood disorders: comparison of childbearing and nonchildbearing women*. J Abnorm Psychol 1990;99:3-15.
- 18 Stein GS. *The maternity blues*. In: Brockington IF, Kumar R, eds. *Motherhood and Mental Illness*. London: Academic Press 1982;1:119-54.
- 19 Benvenuti P. *Psicopatologia legata alle funzioni riproduttive*. In: Cassano GB, Pancheri P, Pavan L, Pazzagli A, Ravizza L, Rossi R, eds. *Trattato Italiano di Psichiatria*. II Edizione. Milano: Masson 2002.
- 20 Hamilton JA. *Psychiatric illness after childbearing*. In: Howells JG, ed. *Modern Perspectives in Psychiatry of the Affective Disorders: Modern Perspectives in Psychiatry*, No. 13. Philadelphia, PA: Brunner/Mazel 1989:275-91.
- 21 O'Hara MW, Schlechte JA, Lewis DA, Wright EJ. *Prospective study of postpartum blues. Biologic and psychosocial factors*. Arch Gen Psychiatry 1991;48:801-6.
- 22 Kennerley H, Gath D. *Maternity blues, 3: associations with obstetric, psychological, and psychiatric factors*. Br J Psychiatry 1989;155:367-73.
- 23 Najman JM, Anderson MJ, Bor W, O'Callaghan MJ, William GA. *Postnatal depression-myth and reality: maternal depression before and after the birth of a child*. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2000;35:19-27.
- 24 Frank E, Kupfer DJ, Jacob M, Blumenthal SJ, Jarrett DB. *Pregnancy-related affective episodes among women with recurrent depression*. Am J Psychiatry 1987;144:288-93.
- 25 MacLennan A, Wilson D, Taylor A. *The self-reported prevalence of postnatal depression in Australia and New Zealand*. J Obstet Gynecol 1996;36:313.
- 26 Ramsay R. *Postnatal depression*. Lancet 1993;341:1358.
- 27 Condon JT, Watson TL. *The maternity blues: exploration of a psychological hypothesis*. Acta Psychiatr Scand 1987;76:164-71.
- 28 Cogill SR, Caplan HL, Alexandra H, Robson KM, Kumar R. *Impact of maternal postnatal depression on cognitive development of young children*. Br Med J (Clin Res Ed) 1986;292:1165-7.
- 29 Cummings EM, Davies PT. *Maternal depression and child development*. J Child Psychol Psychiatry 1994;35:73-112.
- 30 Murray L, Cooper P. *Effects of postnatal depression on infant development*. Arch Dis Child 1997;77:99-101.
- 31 Murray L, Fiori-Cowley A, Hooper R, Cooper P. *The impact of postnatal depression and associated adversity on early mother-infant interactions and later infant outcome*. Child Dev 1996;67:2512-26.
- 32 Milgrom J. *A 2-years follow-up of mothers and infants following postnatal depression*. (Submitted for publication).
- 33 O'Hara MW, Swain AM. *Rates and risk of postpartum depression: a meta-analysis*. Int Rev Psychiatry 1996;8:37-54.
- 34 Stuart S, Couser G, Schilder K, O'Hara MW, Gorman L. *Postpartum anxiety and depression: onset and comorbidity in a community sample*. J Nerv Ment Dis 1998;186:420-4.
- 35 Cox JL, Murray D, Chapman G. *A controlled study of the onset, duration and prevalence of postnatal depression*. Br J Psychiatry 1993;163:27-31.
- 36 Righetti-Veltema M, Conne-Perreard E, Bousquet A, Manzano J. *Risk factors and predictive signs of postpartum depression*. J Affect Disord 1998;49:167-80.
- 37 Harris B. *Biological and hormonal aspects of postpartum depressed mood*. Br J Psychiatry 1994;164:288-92.
- 38 Harris B. *Postpartum thyroid dysfunction and postnatal depression*. Ann Med 1993;25:215-6.
- 39 Handley SL, Dunn TL, Waldron G, Baker JM. *Tryptophan, cortisol and puerperal mood*. Br J Psychiatry 1980;136:498-508.
- 40 Bonnin F. *Cortisol levels in saliva and mood changes in early puerperium*. J Affect Disord 1992;26:231-9.
- 41 Hendrick V, Altshuler LL, Suri R. *Hormonal changes in the postpartum and implications for postpartum depression*. Psychosomatics 1998;39:93-101.
- 42 Stewart DE, Boydell KM. *Psychological distress during menopause: associations across the reproductive life cycle*. Int J Psychiatry Med 1993;23:157-62.
- 43 Alder EM, Cox JL. *Breast feeding and postnatal depression*. J Psychosom Res 1983;27:139-44.

- 44 Harris B. 93 hormonal aspects of postnatal depression. International Review of Psychiatry 1996;8:27-36.
- 45 Robinson GE, Stewart DE. Postpartum psychiatric disorders. Can Med Assoc J 1986;134:31-7.
- 46 Nonacs R, Cohen LS. Prevalence of anxiety disorders in women with postpartum depression. Presented at Annual Meeting of the American Psychiatric Association. Toronto, Canada, May 1999.
- 47 Gregoire AJ, Kumar R, Everitt B, Henderson AF, Studd JW. Transdermal oestrogen for treatment of severe postnatal depression. Lancet 1996;347:930-3.
- 48 Ahokas A, Kaukoranta J, Wahlbeck K, Aito M. Estrogen deficiency in severe postpartum depression: successful treatment with sublingual physiologic 17 β -estradiol: a preliminary study. J Clin Psychiatry 2001;62:332-6.
- 49 Dalton K. Progesterone prophylaxis used successfully in postnatal depression. Practitioner 1985;229:507-8.
- 50 Wickberg B, Hwang CP. Counselling of postnatal depression: a controlled study on a population based Swedish sample. Affect Disord 1996;39:209-16.
- 51 Armstrong KL, Fraser JA, Dadds MR, Morris J. A randomized, controlled trial of nurse home visiting to vulnerable families with newborns. J Paediatr Child Health 1999;35:237-44.
- 52 Misri S, Kostaras X, Fox D, Kostaras D. The impact of partner support in the treatment of postpartum depression. Can J Psychiatry 2000;45:554-8.
- 53 O'Hara MW, Stuart S, Gorman LL, Wenzel A. Efficacy of interpersonal psychotherapy for postpartum depression. Arch Gen Psychiatry 2000;57:1039-45.
- 54 Stuart S, O'Hara MW. Treatment of postpartum depression with interpersonal psychotherapy. Arch Gen Psychiatry 1995;52:75-6.
- 55 Appleby L, Warner R, Whitton A, Faragher B. A controlled study of fluoxetine and cognitive-behavioural counselling in the treatment of postnatal depression. BMJ 1997;314:932-6.
- 56 Brockington IF, Cernik KF, Schofield EM, Downing AR, Francis AF, Keelan C. Puerperal Psychosis. Phenomena and diagnosis. Arch Gen Psychiatry 1981;38:829-33.
- 57 Kendell RE, Rennie D, Clarke JA, Dean C. The social and obstetric correlates of psychiatric admission in the puerperium. Psychol Med 1981;11:341-50.
- 58 McNeil TF. A prospective study of postpartum psychoses in a high risk group, I: clinical characteristics of the current post-partum episodes. Acta Psychiatr Scand 1986;74:205-16.
- 59 McNeil TF. A prospective study of postpartum psychoses in a high risk group: relationships to demographic and psychiatric history characteristics. Acta Psychiatr Scand 1987;75:35-43.
- 60 McNeil TF. A prospective study of postpartum psychoses in a high risk group, III: relationship to mental health characteristics during pregnancy. Acta Psychiatr Scand 1988;77:604-10.
- 61 McNeil TF. A prospective study of postpartum psychoses in a high risk group, N: relationship to life situation and experience of pregnancy. Acta Psychiatr Scand 1988;77:645-53.
- 62 Sichel DA. Psychiatric Issues in the post-partum period. Current in affective Illness 1992;11:5-12.
- 63 Kumar R, Isaac S, Meltzer E. Recurrent post-partum psychosis: a model for prospective clinical investigation. Br J Psychiatry 1983;142:618-20.
- 64 George A, Sandler M. Endocrine and biochemical studies in puerperal mental disorders, in Motherhood and Mental Illness. In: Kumar R, Brockington IF, eds. Causes and Consequences. London: Wright 1988:78-112.
- 65 Nott PN, Franklin M, Armitage C, Gelder MG. Hormonal changes and mood in the puerperium. Br J Psychiatry 1976;128:379-83.
- 66 Kuevi V, Carson R, Dixon AF. Plasma amine and hormone changes in post-partum blues. Clin Endocrinol 1983;19:39-46.
- 67 Wieck A, Kumar R, Hirst AD, Marks MN, Campbell IC, Checkley SA. Increased sensitivity of dopamine receptors and recurrence of affective psychosis after childbirth. BMJ 1991;303:613-6.
- 68 George AJ, Copeland JRM, Wilson KCM. Serum prolactin and the post-partum blues syndrome. Br J Pharmacol 1980;70:102-3.
- 69 George AJ, Wilson KCM. Maternal beta-endorphin/beta-lipotrophin immunoreactivity correlates with maternal prolactin in the first post-partum week. Br J Clin Pharmacol 1982;14:146-7.
- 70 Newhan JP, Dennet PM, Ferron SA. A study of the relationships between circulating beta-endorphin-like immunoreactivity and post-partum 'blues'. J Clin Endocrinol 1984;20:169-77.
- 71 Dean C, Williams RJ, Brockington IF. Is puerperal psychosis the same as bipolar manic depressive disorder? A family study. Psychol Med 1989;19:637-47.
- 72 Davidson J, Robertson E. A follow-up study of postpartum illness 1946-1978. Acta Psychiatr Scand 1985;71:451-9.
- 73 Videbech P, Gouliayev G. First admission with puerperal psychosis: 7-14 years of follow-up. Acta Psychiatr Scand 1995;91:167-73.
- 74 Hendrick V, Altshuler L, Strouse T, Grosser S. Postpartum and non postpartum depression: differences in presentation and response to pharmacological treatment. Depression and Anxiety 2000;11:6-72.
- 75 Metz A, Sichel DA, Goú DC. Postpartum panic disorder. J Clin Psychiatry 1988;49:278-9.
- 76 Cowley DS, Roy-Byrne PP. Panic disorders during pregnancy. J Psychosom Obstet Gynaecol 1989;10:193-210.
- 77 Hertzberg T, Wahlbeck K. The impact of pregnancy and puerperium on panic disorder: a review. J Psychosom Obstet Gynaecol 1999;20:59-64.
- 78 Cohen LS, Sichel DA, Dimmock JA, Rosenbaum JF. Postpartum course in women with pre-existing panic disorder. J Clin Psychiatry 1994;55:289-92.
- 79 Charney DS, Woods SW, Nagy LM, Southwick SM, Krystal JH, Heninger GR. Noradrenergic functions in panic disorder. J Clin Psychiatry 1990;51(Suppl A):5-11.

- ⁸⁰ Villeponteaux VA, Lydiard RB, Laraia MT, Stuart GW, Ballenger JC. *The effects of pregnancy on pre-existing panic disorder*. J Clin Psychiatry 1992;53:201-3.
- ⁸¹ Williams KE, Koran LM. *Obsessive-compulsive disorder in pregnancy, the puerperium and the pre-menstrum*. J Clin Psychiatry 1997;58:330-4.
- ⁸² Robson KM, Kumar R. *Delayed onset of maternal affection after childbirth*. Br J Psychiatry 1980;136:347-53.
- ⁸³ Robson KM, Powell E. *Early maternal attachment*. In: Brockington IF, Kumar R, eds. *Motherhood and mental illness*. Vol. I. London: Academic Press 1982:155-90.
- ⁸⁴ Frommer EA, O'Shea G. *Antenatal identification of women liable to have problems in managing their infants*. Br J Psychiatry 1973;123:149-56.
- ⁸⁵ Robson KM, Kumar R. *Delayed onset of maternal affection after childbirth*. Br J Psychiatry 1980;136:347-53.
- ⁸⁶ Resnick PJ. *Murder of the newborn: a psychiatric review of neonaticide*. Am J Psychiatry 1970;126:1414-20.
- ⁸⁷ Riordan D, Appleby L, Faragher B. *Mother-infant interaction in post-partum women with schizophrenia and affective disorders*. Psychol Med 1999;29:991-5.
- ⁸⁸ Murray L, Cooper P. *Effects of postnatal depression on infant development*. Arch Dis Child 1997;77:99-101.
- ⁸⁹ Brandon S. *Depression after childbirth*. Health Visitor 1983;56:13-5.
- ⁹⁰ Cogill SR, Caplan HL, Alexandra H, Robson KM, Kumar R. *Impact of maternal depression on cognitive development of young children*. Br Med J (Clin Res Ed) 1986;292:1165-7.
- ⁹¹ Campbell SB, Cohn JF. *The timing and chronicity of postpartum depression: implications for infant development*. In: Murray L, Cooper P, eds. *Post-partum depression and child development*. New York: Guilford 1997:165-97.
- ⁹² Field, TM. *Infants of depressed mothers*. Development and Psychopathology 1992;4:49-66.
- ⁹³ Warner V, Weissman MM, Fendrich M, Wickramaratne P, Moreau D. *The course of major depression in the offspring of depressed parents: incidence, recurrence and recovery*. Arch Gen Psychiatry 1992;49:795-801.
- ⁹⁴ Weissman MM, Warner V, Wickramaratne P, Moreau D, Olfson M. *Offspring of depressed parents. 10 Years later*. Arch Gen Psychiatry 1997;54:932-40.
- ⁹⁵ Weinberg MK, Tronick EZ. *The impact of maternal psychiatric illness on infant development*. J Clin Psychiatry 1998;59(Suppl 2):53-61.
- ⁹⁶ Hay DF, Pawlby S, Sharp D, Asten P, Mills A, Kumar R. *Intellectual problems shown by 11-year-old children whose mothers had postnatal depression*. J Child Psychol Psychiatry 2001;42:871-89.
- ⁹⁷ Warner V, Weissman MM, Mufson L, Wickramaratne PJ. *Grandparents, parents, and grandchildren at high risk for depression: a three-generation study*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1999;38:289-96.
- ⁹⁸ NICHD Early Child Care Research Network. *Chronicity of maternal depressive symptoms, maternal sensitivity, and child functioning at 36 months*. Dev Psychol 1999;35:1297-310.
- ⁹⁹ Mandl KD, Tronick EZ, Brennan TA, Alpert HR, Homer CJ. *Infant health care use and maternal depression*. Arch Pediatr Adolesc Med 1999;153:808-13.
- ¹⁰⁰ Bartlett SJ, Kolodner K, Butz AM, Eggleston P, Malveaux FJ, Rand CS. *Maternal depressive symptoms and emergency department use among inner-city children with asthma*. Arch Pediatr Adolesc Med 2001;155:347-53.

L'uso degli psicofarmaci in gravidanza e nel post-partum

Introduzione

L'approccio farmaco-terapeutico durante il periodo della gravidanza e nel post-partum pone il medico di fronte ad un profondo dilemma: il beneficio della terapia in grado di risolvere un quadro psicopatologico compromesso espone ai rischi di possibili effetti tossici su madre e neonato.

Poiché non vi sono evidenze che la gravidanza risulti protettiva nei confronti della patologia psichiatrica ¹, esistono diverse condizioni cliniche nelle quali l'uso di un trattamento farmacologico risulta una valida scelta di intervento (Tab. III).

La gravidanza rappresenta un periodo di profondi cambiamenti nella donna, cambiamenti che comprendono la sfera biologica, psicologica e relazionale. La presenza di un disturbo mentale, pregresso o manifestatosi in occasione della gravidanza, può avere effetti devastanti sulla donna, sul nascituro e sulla famiglia. Le malattie mentali materne non trattate comportano gravi conseguenze sugli aspetti ostetrici e sul successivo sviluppo del neonato.

Per quanto concerne la schizofrenia, il processo di deistituzionalizzazione che negli ultimi anni ha coinvolto quasi tutti i Paesi del mondo occidentale ha comportato un aumento del tasso di gravidanze nelle donne schizofreniche, con un elevato rischio di esposizione a fattori di nocimento (abuso di sostanze, povertà, scarse capacità di cure parentali, squilibri alimentari o malnutrizione, scarsità o assenza di supporti sociali) soprattutto in assenza di adeguati trattamenti in caso di malattia florida. Inoltre, gli stessi sintomi psicopatologici possono riflettersi sulla gestione della gravidanza stessa. Gli studi epidemiologici hanno inoltre mostrato un elevato rischio di peggioramento

dello stato mentale durante la gravidanza ed un'aumentata quota di complicanze puerperali.

Anche la depressione, soprattutto quella in fase attiva, può influire negativamente sul decorso della gravidanza e sulla salute del nascituro: possono essere alterate le capacità di autogestione della madre (cura di sé, alimentazione), possono essere messi in atto comportamenti ad alto rischio (abuso di alcool e di sostanze, comportamenti incontrollati) o francamente autolesivi, mentre l'anedonia e l'abulia possono provocare uno scarso interesse alle cure parentali.

Anche in questo caso si sono rilevate complicanze ostetriche e post-natali in quota significativamente maggiore che nelle donne sane. Lo sviluppo del neonato inoltre può presentare disturbi che si manifestano con alterazioni comportamentali anche di gravità tale da impedire uno sviluppo somatopsichico armonioso.

Gli episodi maniacali a loro volta, oltre al corteo dei comportamenti a rischio, possono alterare la *compliance* nei confronti delle modalità adeguate da mantenere nel corso della

Condizioni cliniche di riferimento per la terapia farmacologica in gravidanza.

Tabella III

Disturbo mentale di nuova insorgenza
Aggravamento di sintomi psichiatrici in presenza di disturbo mentale preesistente
Pazienti con storia di disturbi psichiatrici o con terapia psicotropa in atto che decidano di affrontare una gravidanza
Programmazione di trattamento profilattico per donne ad alto rischio di disturbo mentale in post-partum

gravidanza e allattamento (consigli medici, riposo adeguato, alimentazione adeguata). La scelta di interrompere, proseguire o non prescrivere un trattamento psicofarmacologico deve pertanto essere basata su fattori

clinici oggettivi e su un'adeguata valutazione dei rischi legati al trattamento o al non trattamento da discutere e condividere (ove possibile) con la madre ed eventualmente con gli aventi diritto.

L'approccio farmacologico

Per affrontare con rigore scientifico una scelta di intervento farmacologico in gravidanza è indispensabile avvalersi di una mole di dati provenienti da fonti diverse:

- studi prospettici: coorte, caso-controllo;
- farmacovigilanza;
- *case-report*;
- valutazione retrospettiva.

Molte *review* non valutano con adeguata sensibilità la provenienza dei dati raccolti ed uniformano l'attendibilità dei risultati, impedendo così una corretta valutazione dei rischi di un trattamento.

I fattori confondenti più rilevanti sono, ad

esempio, l'inadeguatezza della dimensione di un campione, la scarsa fondatezza della metodologia applicata ed ancora la necessità di affidarsi a singole segnalazioni di casi che non identificano con accuratezza alcuni elementi clinici come le abitudini di vita (abuso di sostanze psicoattive/alcool), abitudini tabagiche, potenziale esposizione a tossici ambientali, la durata e l'entità di cure prenatali ricevute.

La migliore attendibilità dei dati riportati viene valutata in letteratura quella proveniente dagli studi prospettici e di *patient surveys* che presentano un denominatore comune e risultano meno soggetti a bias ².

Richiami di farmacocinetica in gravidanza

Durante la gravidanza si assiste ad una modificazione fisiologica del corpo con cambiamenti che determinano variazioni anche a livello farmacocinetico indispensabili da conoscere qualora si valuti la possibilità di un intervento farmacologico nella gestante.

Le alterazioni della fisiologia dell'organismo della donna che possono influire significativamente su metabolismo, dosaggio efficace ed effetti collaterali dei farmaci sono elencate in Tabella IV.

Basti considerare come esempio la riduzione del 30-40% della capacità di svuotamento gastrico e dell'acidità gastrica che contribuisce ad alterare i tassi di assorbimento dei farmaci. Gli effetti anticolinergici a livello intestinale possono essere aumentati dallo stato di fisiologico rallentamento intestinale legato alla gravidanza presumibilmente determinato dal progesterone ³.

Durante il periodo della gravidanza il metabolismo epatico può subire delle alterazioni determinate dagli ormoni ed un incremento della funzionalità epatica provoca un'accelerazione nel metabolismo dei farmaci ⁴.

L'incremento della quota di acqua dell'organismo può aumentare il volume di distribuzione o ridurre la concentrazione plasmatica dei farmaci.

Anche la ipoproteinemica (relativa ed assoluta) associata alla gravidanza contribuisce ad alterare la quota di farmaco libero attivo.

La riduzione dei valori pressori che si manifesta in particolare nel secondo trimestre espone al rischio di reazioni ipotensive da ortostatismo e conseguente riduzione della perfusione placentare ⁵.

L'aumento della filtrazione glomerulare ha come conseguenza che farmaci a prevalente escrezione renale (come il litio) vengano eliminati con maggiore facilità, rendendo necessari incrementi posologici da rivalutare però nei giorni successivi il parto, periodo particolarmente critico in quanto i parametri fisiologici subiscono repentine variazioni, con rischi di iperdosaggio che possono condurre a rischi di reazioni di tossicità per incrementi rapidi dei livelli plasmatici a seguito della normalizzazione della funzione emuntoria (Tab. IV).

Modificazioni farmacocinetiche nel parto

Rispetto al tempo del parto esistono indicazioni contrapposte tra chi suggerisce di diminuire i dosaggi degli psicofarmaci circa due settimane dalla data prevista, riducendo così la possibi-

lità di "effetti rebound" sulle concentrazioni plasmatiche, e di chi sottolinea il rischio di sviluppare effetti da sospensione sia nella madre sia nel nascituro: anche in questo caso

Gravidanza: alterazioni metaboliche che possono modificare la farmacocinetica.**Tabella IV**

Gravidanza	Conseguenze
alterazione della funzionalità gastrointestinale	aumento dell'assorbimento dei farmaci
uso di antiacidi e sali integratori	alterazioni nell'assorbimento dei farmaci
aumento della filtrazione glomerulare	<i>clearance</i> accelerata
alterazioni del metabolismo epatico	<i>clearance</i> accelerata
aumento del volume dei liquidi interstiziali (+35%)	aumento del volume di distribuzione
aumento del grasso corporeo (+25%)	aumento dei depositi dei farmaci
ipoalbuminemia	aumento della quota libera dei farmaci
attività metaboliche della placenta	modifiche del metabolismo
diverso equilibrio acido-base tra madre e feto	diversa distribuzione dei farmaci
Parto	
brusca riduzione del volume di distribuzione e dei liquidi interstiziali	rischio di picchi/tossicità
aumento della gettata cardiaca	aumento della mobilizzazione della quota depositata
modifiche della funzionalità renale	alterazioni della <i>clearance</i>
Latte	
pH leggermente acido	i farmaci basici vengono disciolti e passano al neonato
grasso	legame con farmaci liposolubili
modifiche delle caratteristiche nel corso della giornata e della stessa poppata	imprevedibilità delle concentrazioni di farmaco
Neonato	
fegato ipofunzionante	incapacità a metabolizzare grosse dosi
proteine plasmatiche con scarsa capacità legante	aumento della quota libera
elevata quota di acqua corporea	aumento del volume di distribuzione
funzione renale ridotta	ridotta
immaturità della barriera ematoencefalica	aumento della quota che passa al cervello

è la valutazione sul singolo caso dei rischi e benefici che determinerà le scelte congiunte e condivise dell'equipe medica (quanto meno ginecologo e psichiatra) e della madre.

Durante il periodo della gravidanza possono quindi rendersi necessari aggiustamenti posologici, differenti da molecola a molecola e da donna a donna, che necessitano di adeguato ed attento monitoraggio.

Allo stato attuale non sono disponibili stime accurate dei parametri cinetici degli psicofarmaci nel corso della gravidanza.

Un problema non ancora risolto è quello della fisiologia del feto e della placenta: poiché i farmaci assunti dalla madre, allo *steady state*, si distribuiscono equamente tra dipartimenti

materni, placentari e fetali, il metabolismo cui i farmaci vengono sottoposti subisce ulteriori complicazioni.

L'emivita di un singolo farmaco e del suo eventuale metabolita raddoppia durante il periodo gravidico e si osserva un aumento delle concentrazioni di farmaco libero ed un aumento della velocità di trasferimento del farmaco attraverso la placenta, con conseguente possibile rischio di una maggiore vulnerabilità del feto agli effetti collaterali.

Pertanto, la scelta di una molecola si deve orientare verso composti che, a parità di efficacia, presentino un'emivita breve, siano velocemente metabolizzati e non abbiano metaboliti attivi.

**Rischi
dell'esposizione
fetale
agli psicofarmaci**

Problematiche psichiche in gravidanza e post-partum

L'assenza di tossicità di una molecola nella madre non implica l'assenza di tossicità fetale. Durante le prime due settimane di gestazione l'embrione non ha ancora sviluppato un sistema circolatorio utero-placentare, quindi l'esposizione ad eventi teratogeni è pressoché assente.
Nel feto il sistema nervoso centrale (SNC) si sviluppa dal 10°-25° giorno, gli arti dal 24° al 26° giorno ed il sistema cardiovascolare tra il 20° ed il 40° giorno dal concepimento.

La maggior parte dei sistemi di organi risulta formata entro l'11ª settimana di gestazione. Gli studi sullo sviluppo embrionale evidenziano che la maggior parte delle malformazioni più rilevanti si verifica durante la 3ª-8ª settimana di gestazione.
Gli effetti che i farmaci possono avere sul feto e sul neonato possono essere di diversa entità: teratogenesi morfologica, tossicità neonatale e rischio di conseguenze a lungo termine.

**Teratogenesi
morfologica**

Gli effetti teratogeni dei farmaci si manifestano quando le cellule embrionali vengono a contatto con i farmaci stessi: ciò avviene solo dopo la formazione di una placenta efficiente sul piano degli scambi circolatori, ossia entro la 2ª settimana di gestazione.
La garanzia che alcuni farmaci psicotropi non abbiano effetti teratogenici non esiste: il tasso di teratogenesi "normale" nel mondo occidentale è di circa il 3%, per cui tassi di teratogenicità da farmaci che si aggirano su quei livelli non sono distinguibili dal "rumore di fondo" e non vengono rilevati.
I rischi di teratogenesi sono però associati a

particolari fattori di rischio evidenziati nella Tabella V.
Diversi studi hanno evidenziato come madri esposte ad abitudini di vita inadeguate durante la gestazione, in quanto fumatrici o utilizzatrici di sostanze psicoattive o con scarsa cura di sé per riduzione del peso corporeo, presentavano più facilmente nascite premature o neonati con scarso adattamento dopo la nascita ².
Esiste inoltre una grande variabilità individuale nella farmacocinetica materna dopo il parto così come nel neonato.
Una delle principali variabili geneticamente

Tabella V **Rischi legati alla teratogenesi.**

Esposizione durante l'organogenesi	SNC: 10°-25° giorno Arti: 24°-26° giorno Sistema cardiovascolare: 20°-40° giorno
Dosi e durata di uso	Concentrazione di farmaco nel latte + tempo di esposizione
Interazione con altri fattori ambientali	Concomitante uso di farmaci, alcool, tabacco (circa il 12% delle donne in gravidanza fuma)

Tabella VI **Alterazioni morfologiche fetali ⁷.**

Malformazioni maggiori
spina bifida
labiopalatoschisi
microcefalia
malformazioni cardiache
malformazioni urinarie
Malformazioni minori
anomalie scheletriche
pieghe palmari
epicanto ed altre anomalie facciali

determinate è la capacità ossidativa degli enzimi epatici: l'attività del CYP2C19 e del CYP2D6 presenta una distribuzione nella popolazione generale di tipo bimodale, identificando metabolizzatori rapidi indicati come *extensive metabolizers* (EM) e *poor metabolizers* (PM).
In relazione all'etnia di appartenenza si stima che la prevalenza dei PM per il CYP2C19 sia dal 4-20%, mentre quella per il CYP2D6 sia tra 1-6%.
Pertanto se una madre o il neonato o entrambi fossero PM si osserverebbe un'elevata concentrazione sierica e nel latte materno di un farmaco responsabile di possibili rischi di reazioni avverse nel neonato ⁶.

Le alterazioni morfologiche possono variare di gravità dalla morte fetale a differenti disturbi dello sviluppo dell'organogenesi, ritardo di crescita o deficit funzionali (descritti come teratogenicità comportamentale).

È questo un campo in rapida crescita e prende in considerazione disturbi quali ritardo della maturazione dei comportamenti, attività anormali, disturbi dello sviluppo cognitivo più o meno gravi. Gli studi condotti sugli animali hanno evidenziato che le sostanze a prevalente tossicità nervosa non producono significative alterazioni morfo-

In relazione alle gravidanze documentabili circa l'84,5% è costituito da nati vitali, il 2-4% dei quali presenta malformazioni maggiori ed il 12% malformazioni minori (Tab. VI).

logiche, mentre determinano significativi problemi di tossicità comportamentale. L'identificazione di questi teratogeni nell'uomo è difficile in quanto mancano spesso gli epifenomeni morfologici; inoltre gli studi a lungo termine sono pochi e su campioni a numerosità molto ridotta e sono stati condotti con strumenti spesso inadeguati.

La Food and Drug Administration (FDA)^{12,13} ha elaborato una precisa classificazione rispetto alla potenziale tossicità dei farmaci

assunti in gravidanza (Tab. VII), secondo cinque categorie alle quali appartengono gruppi di farmaci o singole molecole.

Classificazione di potenziale tossicità dei farmaci in gravidanza (FDA).

A	Gli studi controllati escludono qualsiasi rischio
B	Non esistono dimostrazioni di rischio nella specie umana
C	Il rischio non può essere stabilito
D	Chiara evidenza di rischio
X	Controindicato in gravidanza

A = Studi adeguati ben controllati su donne in gravidanza non sono riusciti a dimostrare rischi per il feto; B = I dati sugli animali mostrano un rischio, ma i dati sull'uomo non lo mostrano, in alternativa i dati sugli animali sono negativi, ma non sono stati condotti studi adeguati sull'uomo; C = Mancano studi sull'uomo, mentre gli studi sull'animale sono mancanti o positivi per un rischio per il feto; D = I dati pre-clinici o successivi all'introduzione in commercio del farmaco mostrano un rischio per il feto. Nonostante ciò i potenziali benefici possono superare i rischi; X = Gli studi sugli animali e sulla specie umana o gli studi pre-clinici o di post-marketing hanno mostrato un rischio per il feto che supera nettamente ogni possibile beneficio per il paziente.

Alcuni studi hanno valutato l'incidenza di malformazioni ed effetti sui neonati in caso di esposizione in utero a differenti classi di antidepressivi. I primi studi sono stati condotti sui triciclici (Tab. VIII)¹⁴, mentre studi più recenti hanno preso in considerazione gli SSRI.

Teratogenesi

Vi sono una serie di *case-report* di malformazioni fetali datate negli anni '70-'80¹⁵; nonostante ciò alcuni effetti teratogeni non sono stati evidenziati in casistiche anche numerose in anni più recenti. Sono state riportate alterazioni in alcuni studi

come: difetti della parete addominale, ernia diaframmatica, anomalie del SNC, del tessuto osseo, anoftalmia, spina bifida, ipospadia.

Potenziale tossicità dei triciclici.

Categoria B	Maprotilina
Categoria C	Clomipramina Desipramina Doxepina Protriptilina
Categoria D	Amitriptilina Imipramina Nortriptilina

Teratogenesi comportamentale

FDA: farmaci in gravidanza e post-partum

Tabella VII

Antidepressivi triciclici

Tabella VIII

Tossicità neonatale

*Imipramina*¹⁶: nel primo mese dopo la nascita si sono osservati casi di tachipnea, irritabilità e coliche¹⁷.

Desimipramina: possibili sintomi neonatali sono la cianosi, la tachicardia, la diaforesi ed un basso peso alla nascita¹⁸.

Amitriptilina – *Nortriptilina*: sono state riscontrate alcune malformazioni congenite (ipospadia, anoftalmia bilaterale, ritenzione urinaria)^{19 20}.

Clomipramina: alla nascita possibili segni di tossicità sono letargia, cianosi, tachipnea, ittero, tremori, ipertonia alternata ad ipertonia e convulsioni²¹.

Trimipramina: non sono noti eventuali effetti tossici sul neonato²².

Conseguenze a lungo termine

Nessuna alterazione evidenziata al Q.I. globale in bambini esposti ai triciclici rispetto ai controlli⁹.

Sono stati valutati 135 bambini di età prescolare esposti durante la gestazione a terapia con triciclici e Fluoxetina senza evidenziare alterazioni del comportamento ed anomalie del linguaggio a 16 e 86 mesi dopo la nascita²³.

Allattamento

In letteratura si evidenzia una discordanza sull'indicazione all'allattamento in madri che assumono triciclici.

Gli attuali dati a disposizione sono insufficienti per anticipare eventuali danni sul neonato.

In recenti *review* è stato suggerito che l'uso di triciclici nelle donne che allattano non procura danno ai neonati⁶.

Si consiglia una graduale riduzione della terapia antidepressiva prima del parto per ridurre gli eventuali eventi avversi nel nascituro. Tuttavia tale cautela verso il nuovo nato espone la madre al rischio di ricadute.

Indicazioni per la pratica clinica

Durante la gravidanza i cambiamenti fisiologici in atto determinano un incremento nella dose dei farmaci: in modo particolare si assiste ad un'induzione enzimatica del citocromo P-4502D6 responsabile del metabolismo di questa classe di molecole.

In una valutazione di 8 donne²⁴ il dosaggio di antidepressivo triciclico è stato necessariamente aumentato rispetto alla prescrizione avvenuta prima della gravidanza, per ottenere il medesimo profilo di efficacia e la medesima concentrazione plasmatica terapeutica sino ad un rapido incremento del dosaggio richiesto nell'ultimo trimestre di gestazione che è risultato sino a 1,5-2 volte superiore al dosaggio assunto prima della gravidanza.

Se una donna è stata trattata con triciclici durante la gravidanza, nel periodo immediatamente successivo al parto dovrebbe assumere il medesimo dosaggio prescritto prima della gravidanza.

Eventi avversi si possono osservare durante le prime 6 settimane dal parto in relazione da una diminuzione della capacità di metabolizzazione dei triciclici.

È stato proposto che la prescrizione di un'amina secondaria (*Nortriptilina*, *Desipramina*), più che di una terziaria, limiti l'effetto di un metabolita attivo riducendo l'attività del farmaco nel neonato⁵.

Un suggerimento può essere di sospendere l'allattamento durante la notte ai neonati con madri in terapia con *Clomipramina* prescritta in unica somministrazione serale: la monoterapia serale con allattamento durante il giorno allontanerebbe il neonato dal picco di concentrazione plasmatica. Tuttavia bisogna ricordare che questa raccomandazione ha il limite di non valutare la necessità nei primi mesi di allattamento di regolari assunzioni di latte anche durante la notte.

dei neonati non manifestava malformazioni congenite, ma 31 di questi aveva manifestato problemi neonatali (transitorie reazioni tossiche neonatali: irrequietezza, irritabilità, letargia, ipotonia, effetti anticolinergici).

Altri studi hanno mostrato risultati analoghi per la Fluoxetina, Sertralina e Paroxetina.

**Inibitori selettivi
del re-uptake
della serotonina
(SSRI) ed altri
antidepressivi
(Tab. IX)**

Teratogenesi e tossicità neonatale

L'*European Network of the Teratology Information Service* (1996) riporta questi dati: 689 gravidanze esposte all'uso di farmaci. Due terzi delle madri assumevano politerapie, nel 95% dei casi nel primo trimestre. Il 97%

L'insieme degli studi disponibili comprendono 637 gravidanze per la Fluoxetina, 375 per il Citalopram, 215 per la Paroxetina, 179 per la Sertralina e 26 per la Fluvoxamina. Rispetto ai controlli non si è evidenziato alcun incremento significativo del rischio di malformazioni neonatali.

In uno studio presentato da Kuling et al.⁵ di 147 gravide in Sertralina, 97 in terapia con Paroxetina e 26 con Fluvoxamina non sono emerse differenze significative nella percentuale di aborti spontanei, nascite premature e malformazioni maggiori rispetto al gruppo di controllo (267 donne prive di trattamento).

In un ulteriore studio che ha valutato 209 neonati esposti a terapia con triciclici e 185 neonati esposti a trattamento con SSRI si è osservata un'associazione tra esposizione nel terzo trimestre di gravidanza agli SSRI e basso indice di APGAR²⁵.

Citalopram

Negli studi di preclinica (ratti) ha dimostrato di possedere effetti teratogeni sull'embrione/feto e sullo sviluppo post-natale quando somministrato a dosi più elevate rispetto a quelle terapeutiche per l'uomo²⁶.

Sono stati documentati in neonati con madri in terapia con questa molecola: eccessiva sonnolenza, ridotta nutrizione e calo ponderale.

In un neonato la cui madre assumeva 40 mg/die di Citalopram la comparsa di disturbi del sonno alla 6^a settimana si è normalizzata con la riduzione del dosaggio di terapia.

Attraverso l'uso del *Swedish Medical Birth Registry* sono stati raccolti dati rispetto a 375 donne esposte a Citalopram in gravidanza: l'assenza di un dimostrabile evento avverso è rassicurante anche se non esclude la possibilità di un reale effetto teratogeno; inoltre il numero di malformazioni congenite osservate dopo l'esposizione durante il primo trimestre di gravidanza al Citalopram è paragonabile a quello di esposizione ad altri SSRI.

Sono stati osservati due eventi avversi: ipoplasia del nervo ottico e difetto del setto pellucido. Entrambe le anomalie sono state riscontrate in un periodo successivo a quello neonatale in bambini nati da donne esposte al Citalopram nel primo trimestre di gravidanza, tuttavia non esiste una correlazione diretta tra questi eventi e l'uso della molecola²⁷.

Uno studio controllato è stato effettuato va-

SSRI.

Categoria di rischio C	Citalopram
	Escitalopram
	Fluoxetina
	Fluvoxamina
	Paroxetina
	Sertralina

Altri antidepressivi.

Categoria di rischio C	Venlafaxina
	Mirtazapina

lutando 11 gravide in terapia con Citalopram (20-40 mg/die) verso un gruppo di controllo di 10 donne gravide che non assumevano alcuna terapia farmacologica.

Campioni di plasma e di latte sono stati raccolti durante la gravidanza, al parto e dopo 2 mesi dalla nascita sia della madre che del neonato. Alle dosi giornaliere citate si sono osservati bassi dosaggi plasmatici di Citalopram e dei suoi metaboliti (didesmetilcitalopram e desmetilcitalopram) nelle gravide. Il rapporto tra i metaboliti è risultato significativamente più alto in gravidanza che nei due mesi successivi al parto, ponendo in evidenza l'induzione del citocromo P-4502D6 durante la gravidanza.

La concentrazione di Citalopram e dei suoi metaboliti è risultata da 2 a 3 volte superiore nel latte rispetto alle concentrazioni plasmatiche materne, tuttavia le concentrazioni di farmaco osservate nel neonato sono basse ed addirittura non calcolabili.

Inoltre in questo studio si sono osservati i 21 neonati sino ad un anno dal parto senza registrare alterazioni dello sviluppo somatopsichico (peso normale alla nascita e sviluppo del sistema nervoso nella norma)²⁸.

Escitalopram

Al momento non è stato effettuato un programma completo di studi preclinici, poiché gli studi tossicocinetici e tossicologici condotti nei ratti con Escitalopram e Citalopram hanno mostrato un profilo simile e, per questo, tutte le informazioni su Citalopram possono essere estese a Escitalopram. Negli studi di tossicità riproduttiva nel ratto effettuati con Escitalopram non è stato osservato nessun aumento dell'incidenza di malformazioni,

Tabella IX

ma in attesa di dati clinici sull'esposizione di Escitalopram durante il periodo di gravidanza, la molecola non deve essere usata durante la gravidanza se non dopo un'attenta valutazione del rischio/beneficio. Poiché si prevede che Escitalopram venga escreto nel latte, nel periodo di allattamento è necessario evitare la somministrazione ed in caso di trattamento deve essere interrotto l'allattamento al seno.

Fluoxetina

Considerando l'analisi di Goldstein et al.²⁹ nel 1997 su 796 donne gravide esposte a terapia con Fluoxetina nel primo trimestre di gravidanza non sono emerse differenze significative rispetto al controllo storico per quanto riguarda la frequenza di malformazioni maggiori, aborti spontanei e nascite premature.

Da segnalare che la Fluoxetina usata al terzo trimestre ha determinato un aumento di complicazioni perinatali: parto prematuro, ricoveri in reparto di neonatologia, ridotto peso alla nascita e ridotto sviluppo, in madri che presentavano specifiche caratteristiche fisiche ed ambientali (età più avanzata, iponutrizione, abitudini tabagiche, uso di sostanze psicoattive). Sono stati inoltre evidenziati disturbi alla nascita come: coliche, irritabilità ed aumento della frequenza respiratoria³⁰.

Pertanto, confrontando la percentuale di complicanze post-natali nella popolazione generale rispetto alle donne esposte a Fluoxetina nel terzo trimestre di gravidanza, non emerge una correlazione significativa tra molecola e complicanze post-natali.

Appare comunque cautelativo sospendere il trattamento con Fluoxetina alla 38ª settimana monitorando i sintomi depressivi fin dalla 36ª settimana e mantenendo il monitoraggio fino alla 2ª settimana dopo il parto.

Per la Fluoxetina (la molecola maggiormente studiata) si sono registrati maggiori accessi ai servizi di neonatologia, ma apparentemente più a scopo cautelativo che per effettivi problemi di tossicità neonatale.

Fluvoxamina

Rischi fetali durante la gravidanza non sono valutabili per mancanza di sufficienti studi controllati.

Uno studio multicentrico controllato di coorte ha evidenziato in 267 donne esposte ad SSRI durante la gravidanza che 26 in terapia con Fluvoxamina non mostravano un aumento del rischio teratogeno con dosi di trattamento tra i 25 e i 200 mg/die.

In un altro studio recente i neonati di 6 donne esposte alla Fluvoxamina non hanno presentato tossicità neonatale³¹.

Pur non essendo stati segnalati casi di eventi avversi nel neonato, le informazioni sono molto limitate.

Si suggerisce pertanto cautela nell'uso.

Mirtazapina

Molecola in categoria di rischio C. Rischi fetali durante la gravidanza: in preclinica su ratti e conigli non si sono evidenziati rischi sul feto con dosi di farmaco più elevate rispetto a quelle raccomandate per l'uomo.

Nelle donne in gravidanza non vi è un adeguato numero di studi.

Un *case-report* descrive una donna di 28 anni, in terapia con Mirtazapina 45 mg/die che mantiene per tutta la gravidanza, conclusa con un parto a termine, placenta completa, liquido amniotico nella norma, assenza di complicanze neonatali³².

Tuttavia è consigliabile non prescrivere la molecola durante l'allattamento o assumerla sotto il controllo specialistico una volta valutati i rischi/benefici⁹.

Paroxetina

Sono disponibili diversi dati relativi all'esposizione dei neonati a questa molecola. Due studi hanno mostrato che la dose media ricevuta con il latte materno, dal neonato risulta ridotta; inoltre non è segnalato alcun tipo di effetto collaterale nel neonato³³.

Segnalazioni di "post-marketing surveillance" rispetto ad eventi anomali nei neonati risultano rare: irritabilità, sonnolenza, difficoltà alla suzione e rash cutanei.

Non sono stati riscontrati rischi di malformazioni anatomiche maggiori, né di parti prematuri o di aborti spontanei.

Si consiglia l'assunzione serale di Paroxetina evitando l'allattamento nelle ore notturne poiché è stata riscontrata una concentrazione più elevata nel latte materno dopo 4-6 ore dall'assunzione del farmaco⁶.

Nel novembre 2005 le Autorità Regolatorie Europee fra cui l'AIFA a seguito di studi epidemiologici retrospettivi hanno segnalato un aumento di malformazioni congenite a carico dell'apparato cardiovascolare nei bambini nati da madri trattate con Paroxetina.

Alcuni studi epidemiologici hanno indicato un lieve aumento nel rischio di malformazioni cardiovascolari (ad. es. difetti del setto ventricolare, più raramente del setto atriale) associati all'assunzione di Paroxetina durante il primo trimestre di gravidanza. Il meccanismo è sconosciuto. I dati indicano che il rischio di partorire un neonato con un difetto cardiovascolare, a seguito dell'esposizione materna alla Paroxetina, sia inferiore al 2/100, a fronte del rischio atteso, pari a circa 1/100 per tale difetti nella popolazione generale. I dati disponibili non indicano un aumento del rischio complessivo di malformazioni congenite. La Paroxetina deve essere somministrata in gravidanza solo quando strettamente indicato. Il medico, all'atto della prescrizione, dovrà valutare l'opzione di trattamenti alternativi in donne in gravidanza o che stiano pianificando una gravidanza. L'interruzione brusca durante la gravidanza deve essere evitata ^{34 35}.

Sertralina

In 26 neonati la concentrazione di Sertralina e del suo metabolita Desmetilsertralina sono state riscontrate a basse dosi nel latte materno.

In uno studio che comprendeva 12 donne in allattamento con assunzione a dosaggi diversi di Sertralina (25-200) la maggiore concentrazione di farmaco si è osservata dopo 7-10 ore dall'assunzione della terapia. In questo studio concentrazioni di Sertralina misurabili sono state osservate in 3 neonati, mentre valori calcolabili per il metabolita attivo N-desmetilsertralina si sono riscontrati in 6 neonati ³⁶.

Tutti gli stabilizzanti dell'umore hanno proprietà teratogene (Tab. X). È però opportuna una valutazione delle singole molecole attualmente in uso. A parte il litio, la maggior parte degli studi sono stati condotti su donne epilettiche. Il rischio globale di malformazioni nei neonati di donne trattate con antiepilettici è circa 3 volte superiore rispetto alla popola-

Tre *case-report* di neonati allattati da madri in terapia con Sertralina a dosaggi diversi (50-75-100 mg/die) hanno mostrato basse concentrazioni plasmatiche di farmaco ³⁷.

Non si sono osservati effetti tossici nei neonati di madri che hanno assunto Sertralina durante il periodo della gravidanza ed in allattamento, nonostante ciò si invita alla precauzione nella somministrazione di questa molecola durante la gestazione.

Venlafaxina

Molecola in categoria di rischio C. Rischi fetali durante la gravidanza: in preclinica non si sono evidenziate malformazioni nella prole di ratti o di conigli a dosi più elevate rispetto a quelle da prescrizione. Comunque nei ratti è stata riscontrata una riduzione del peso corporeo, un incremento dei nati morti e di mortalità post-partum.

Uno studio ha valutato 6 donne gravide che assumevano Venlafaxina al dosaggio medio di 225-300 mg/die ed i loro 7 bambini. Sono state calcolate le concentrazioni plasmatiche e nel latte materno di Venlafaxina e del suo metabolita O-desmetilvenlafaxina, evidenziando una bassa concentrazione di farmaco nel latte materno. Non si sono osservati eventi avversi nei neonati ³⁸.

Un altro studio ha valutato 150 donne gravide esposte a Venlafaxina confrontandole con due gruppi di controllo, un primo che assumeva terapia con SSRI (N = 150) ed un secondo che non era esposto a terapie potenzialmente teratogene (N = 150).

Delle 150 donne gravide esposte a Venlafaxina 125 hanno partorito naturalmente, 18 hanno abortito spontaneamente e 7 hanno affrontato un aborto terapeutico. Due neonati hanno presentato malformazioni maggiori (ipospadia e difetto del tubo neurale con piede torto) con un rischio di comparsa dell'evento sostanzialmente sovrapponibile alla percentuale generale (1-3%).

zione generale, mentre per le malformazioni maggiori è del 4-8% rispetto al 2-4% della popolazione generale e per le malformazioni minori è invece del 6-20%.

Uno studio caso-controllo svolto recentemente dal *Danish Medical Birth Registry* su 235 donne esposte a vari antiepilettici rispetto ad un campione di 17.259 non esposte, ha evidenziato

**Stabilizzanti
dell'umore**

Tabella X

Possibili meccanismi di teratogenesi con farmaci stabilizzanti dell'umore.

Disturbi nel metabolismo e nell'assorbimento dei folati
Formazione di metaboliti intermedi tossici
Formazione di radicali liberi
Alterazione del metabolismo della vitamina A e dei retinoidi
Effetti sul cuore dell'embrione (ritardo delle correnti di potassio) con conseguente ipossia ed ischemia cerebrale

un raddoppio del rischio di malformazioni (15 casi, 6%, di cui 1 malformazione del tubo neurale), mentre alla nascita nei bambini sani, peso ed altri parametri erano comparabili a quelli del campione di controllo ³⁹.

È stato chiaramente dimostrato che il rischio di malformazioni nel feto è direttamente correlato al numero ed alla dose dei farmaci antiepilettici somministrati.

Uno studio prospettico ha dimostrato che il rischio di malformazioni congenite si è ridotto dal 13,5 al 6,2% se le pazienti assumevano una monoterapia alle dosi più basse possibili ⁴⁰.

Le alterazioni dello sviluppo del Sistema Nervoso Centrale (SNC) potrebbero dipendere dall'attività intrinseca di antagonismo sul ciclo dell'acido folico; sono infatti in corso alcuni studi per controllare le capacità protettive derivanti dalla somministrazione di acido folico ad alti dosaggi (fino a 4-5 mg/die).

Litio

Categoria di rischio D. Per quanto riguarda il litio, dopo alcuni studi preliminari che mostravano una significativa incidenza di anomalie cardiovascolari (in particolare la malformazione di Ebstein) nei neonati di donne trattate con litio, studi più recenti hanno ridimensionato il fenomeno: l'esposizione al litio nel primo trimestre comporta un rischio di malformazione di Ebstein di 10 volte superiore ai non esposti. Il rischio teratogeno è complessivamente basso (1-2/1000 esposti) ⁴¹ – con adeguato monitoraggio fetale, in particolare alla 18^a settimana –, se la patologia della madre è di gravità tale da giustificare la prosecuzione del trattamento con litio.

Nel corso del secondo e terzo trimestre sono stati segnalati solo sporadici casi di gozzo ed ipotiroidismo che hanno comportato la necessità di un parto cesareo o di aritmie cardiache o diabete insipido.

L'uso nel terzo trimestre può indurre riduzione dell'indice di Apgar, ipotonia, letargia, disturbi della suzione ⁴². Studi di follow-up a 5 anni non hanno però mostrato, nei neonati senza malformazioni alla nascita esposti al litio nel secondo e terzo trimestre, significativi disturbi dello sviluppo somatopsichico.

Nel latte materno il litio è in concentrazioni inferiori del 40-50% rispetto al siero materno, ma viene completamente assorbito dal lattante; il litio viene escreto molto lentamente dal neonato (emivita 96 ore) rendendo rischioso un eventuale effetto accumulo, soprattutto in caso di sovradosaggio materno. Non è pertanto consigliato durante l'allattamento.

Indicazioni per la pratica clinica

In ogni caso è opportuno ed utile un monitoraggio ecografico fetale alla settimana 18 e 20, ed un dosaggio dell'alfafetoproteina alla 16^a settimana.

Si consiglia alla donna in gravidanza in terapia con litio una litiemia di controllo mensile e, qualora sia ridotto il rischio clinico di ricaduta, una graduale sospensione o perlomeno l'assenza di litio nel primo trimestre di gravidanza ³.

Il giorno prima del parto si consiglia una riduzione del 25% del dosaggio giornaliero in relazione alle repentine modificazioni del volume di distribuzione che avvengono con il parto.

Inoltre è importante controllare dopo la nascita le condizioni di idratazione del neonato.

Carbamazepina

Categoria di rischio C. Questa molecola è stata associata a difetti dello sviluppo cranio-facciale, spina bifida (1% dei nati esposti, rispetto ad una incidenza spontanea di 0,03%), peso e lunghezza alla nascita ridotti, ritardo della crescita, ipoplasia delle unghie.

La tossicità neonatale ha evidenziato: ipoglicemia, disturbi della coagulazione e disfunzioni epatiche.

Durante l'allattamento il farmaco metabo-

lizza rapidamente non compare nel siero materno.

Nel neonato sono stati registrati disturbi quali: disfunzione epatica transitoria, sonnolenza con riduzione alla suzione soprattutto in madri trattate ad alte dosi o in neonati prematuri.

Rispetto alla tossicità a lungo termine uno studio prospettico controllato⁴³ non ha mostrato evidenze significative nello sviluppo motorio e neurocognitivi di 36 bambini di madri esposte al farmaco rispetto ai 34 non esposti. Vi sono segnalazioni di presenza di lieve ritardo mentale in bambini esposti a Carbamazepina durante la gestazione⁴⁴.

Indicazioni per la pratica clinica

Si suggerisce:

- ecografia alla 10^a e 19^a settimana di gestazione per identificare eventuali malformazioni del tubo neurale;
- somministrazione di acido folico per evitare un difetto del tubo neurale sin dall'inizio della gravidanza;
- somministrazione di vitamina K (20 mg/die) durante l'ultimo mese di gravidanza per evitare emorragie fetali da deficit di fattori della coagulazione;
- controllo mensile della carbamazepinemia nella donna in gravidanza.

Acido valproico

Anche l'Acido valproico è stato associato ad una significativa incidenza di spina bifida se usato nel primo trimestre (1-5%), rendendo la molecola meno maneggevole del litio. Sono poi state segnalate sporadiche (sebbene mal confrontabili con i tassi spontanei) malformazioni quali rotazione delle orecchie, accorciamento del naso, protrusione del labbro superiore.

L'Acido valproico può determinare una tipica sindrome fetale (69 casi descritti dal 1978), caratterizzata da naso schiacciato e corto, microretrognazia, orecchie piccole, appiattimento del palato, labbro superiore sporgente, disturbi muscoloscheletrici, cutanei, cardiovascolari, genitali e polmonari; altri sistemi ed apparati sono invece meno colpiti. Gli esiti sono: decessi in età infantile nel 12% dei casi, ritardo mentale nel 29% dei sopravvissuti. L'azione antagonista della vitamina K potrebbe indurre disturbi del-

la coagulazione con sanguinamenti spontanei nei neonati.

Relativamente all'allattamento è stato osservato qualche caso di disfunzione epatica transitoria e di sonnolenza con riduzione nella suzione.

Il valproato è l'unico farmaco antiepilettico per il quale sembra esserci una correlazione dose-risposta con le malformazioni fetali: una dose superiore ai 1.000 mg/die o livelli plasmatici di picco elevati aumentano (70 mcg/ml) il rischio di malformazioni congenite.

Una delle più citate potenziali complicanze dell'esposizione in utero del valproato è il ritardo di crescita intrauterina.

I dati relativi alla concentrazione di valproato nel latte materno sono scarsi, sembra tuttavia che non si raggiungano concentrazioni significative, pertanto, con le opportune cautele e controlli, l'allattamento al seno può essere proseguito.

Anche per questo farmaco si consiglia nell'ultimo mese di gravidanza l'uso di vitamina K.

Lamotrigina

La scheda tecnica del farmaco precisa che "non sono disponibili dati sufficienti sull'uso di Lamotrigina durante la gravidanza nella donna per valutarne la sicurezza. La Lamotrigina non deve essere somministrata in gravidanza a meno che, ad opinione del medico, i potenziali benefici del trattamento della madre superino ogni possibile rischio per il feto".

La Lamotrigina è stata valutata nell'animale da esperimento mediante studi tossicologici includenti anche prove di tossicologia riproduttiva: i risultati non hanno evidenziato effetti teratogeni.

Nella specie umana non sono stati effettuati studi clinici controllati che confermino la sicurezza del farmaco in gravidanza per evidenti ragioni etiche.

Le informazioni relative ad eventuali effetti sul prodotto del concepimento associati al trattamento con Lamotrigina derivano dal *Lamotrigin Pregnancy Registry Interim Report* (settembre 1992-2001): si tratta di uno studio osservazionale prospettico in cui sono state incluse, sulla base delle segnalazioni del medico curante, le donne che ave-

vano assunto Lamotrigina durante la gravidanza. Le donne incluse sono state seguite nel tempo al fine di valutare gli effetti del trattamento sul prodotto del concepimento. I risultati preliminari di questa valutazione sono stati oggetto di una recente pubblicazione ad opera di Tennis et al.⁴⁵. Il tasso di malformazioni fetali riportato risulta dell'1,8%, simile pertanto a quello riportato nella popolazione generale. Il registro considera 168 casi di donne gestanti in monoterapia con Lamotrigina e 166 casi di assunzione in associazione ad altri antiepilettici durante il primo trimestre di gravidanza: la frequenza di malformazioni è dell'1,8% per la monoterapia e del 6% per la politerapia.

Nei *case-report* non si sono evidenziati sintomi da tossicità neonatale, né in allattamento^{46 47}.

In base ai dati sinora disponibili in letteratura l'uso di Lamotrigina non ha dato luogo a particolari problemi; tuttavia, per la penuria dei dati clinici presenti, non è possibile

né suggerire né approvare formalmente tale utilizzo.

Gabapentina

La teratogenicità della molecola è stata studiata in gatti, conigli e ratti ed in questi modelli animali non si è evidenziato alcun effetto tossico⁴⁸.

Valutazioni di *Post-marketing surveillance* per 3.100 pazienti inglesi non hanno evidenziato anomalie congenite in 11 neonati nati da donne che hanno assunto Gabapentina nel primo trimestre di gravidanza⁴⁹.

Topiramato

Nei modelli animali compare teratogenicità. In un piccolo studio 5 donne che hanno assunto Topiramato durante la gravidanza e l'allattamento, hanno presentato un parto travagliato con nati sani, mentre una donna ha presentato un parto prematuro alla 36ª settimana⁵⁰.

Antipsicotici

È utile richiamare che i figli di madri psicotiche hanno un tasso di malformazioni significativamente maggiore dei figli di madri non psicotiche⁵¹. In questi casi è stato calcolato che l'uso di neurolettici induce un ulteriore aumento del rischio pari allo 0,4%.

I neurolettici a bassa ed alta potenza così come gli antipsicotici atipici appartengono tutti alla categoria di rischio C.

Fenotiazine e neurolettici a bassa potenza

Sono presenti rischi di anomalie congenite nel primo trimestre di gravidanza in modo particolare di tipo cardiovascolare.

La tossicità neonatale evidenzia un rischio di sindrome extrapiramidale se la terapia viene assunta nel terzo trimestre di gravidanza inoltre è riscontrabile la comparsa di ittero, ipotonia, iperreflessia e disturbi della suzione.

Durante l'epoca dell'allattamento può comparire sonnolenza e qualche caso di ritardo di crescita.

Pochi studi hanno valutato gli effetti a lungo termine determinati dall'esposizione ad antipsicotici tipici durante la gravidanza.

Uno studio prospettico su 52 bambini esposti a 50-150 mg /die di Clorpromazina du-

rante la gravidanza ed il post-partum non ha riportato differenze alla nascita rispetto ai propri fratelli e sorelle, nello sviluppo, nel comportamento e nei test di intelligenza⁵².

Nel 1990 Stika et al. hanno identificato 68 neonati esposti a 5-25 mg/die di Clorpromazina durante la gravidanza. All'età di 10 anni questi bambini erano stati confrontati con un gruppo di controllo senza presentare differenze significative nello sviluppo⁵³. Entrambe gli studi presentano tuttavia difetti di metodo.

Uno studio interessante è quello presentato da Platt et al.⁵⁴ che ha trovato come l'esposizione prenatale ad antipsicotici tipici possa determinare variazioni in peso ed altezza nei bambini seguiti dal post-partum sino al 7° anno di vita.

I bambini nati da genitori con diagnosi psichiatrica ed esposti per più di due mesi ad antipsicotici tipici, all'età di 7 anni risultavano più alti di 3 cm rispetto a bambini non esposti a terapia, ma sempre con genitori affetti da disturbi psichiatrici. Questo incremento statisticamente significativo è stato riscontrato indipendentemente dal tipo da allattamento (naturale/artificiale). Anche bambini nati da genitori sani, senza patologia

psichiatrica, ma esposti ad antipsicotici tipici durante la gravidanza per iperemesi materna, mostravano un aumento statisticamente significativo in altezza a 4 mesi e nel peso ad 1 anno. L'andamento simile osservato anche in questo gruppo, verosimilmente esposto a dosi di terapia più basse e per tempi di trattamento inferiori, dimostra che le differenze osservate in peso-altezza nei bambini dipendono da effetti farmacologici e non dalla patologia psichiatrica dei genitori.

Butirrofenoni e neurolettici ad alta potenza

Nessuna evidenza significativa di anomalie congenite.

Nessuna evidenza di eventi avversi rispetto alla tossicità neonatale eccetto transitorie reazioni extrapiramidali, iperreflessia, irritabilità, disturbi della suzione.

Nel latte materno i neurolettici si trovano a concentrazioni inferiori al 30% rispetto a quelle plasmatiche, eccetto a quanto pare per l'Aloperidolo, escreto a concentrazioni anche superiori al 60% rispetto a quelle plasmatiche. A fronte dell'assenza di reazioni riportate, eccetto la sedazione, appare tuttavia opportuno modificare l'allattamento in artificiale o monitorare accuratamente il neonato (attraverso dosaggi plasmatici dei neurolettici).

Gli studi di follow-up disponibili, con i loro limiti metodologici, non hanno evidenziato complicanze a lungo termine nei bambini esposti durante l'allattamento ad Aloperidolo.

Nello studio prospettico controllato di Yoshida et al.⁵⁵ sono stati confrontati nello sviluppo due gruppi di neonati: il primo composto da 12 neonati esposti durante l'allattamento ad Aloperidolo, Clorpromazina, Trifluoperazina ed il secondo composto da 18 neonati allattati artificialmente da madri trattate con le medesime terapie neurolettiche. Tutti i neonati risultavano normali all'esame neurologico; era stata utilizzata come scala di valutazione la *Bayley Scale Infant Development*⁵⁶.

Nonostante l'esito dei risultati anche gli autori concordano sulla necessità di procedere con cautela quando si decide di mantenere l'allattamento al seno durante un trattamento farmacologico con neurolettici.

Sembra comunque che l'Aloperidolo sia ragionevolmente sicuro se usato in gravidanza.

Antipsicotici atipici

I nuovi antipsicotici non hanno mostrato effetti teratogeni sugli animali negli studi di preclinica, né sul feto in *report* preliminari. Questo non implica, come già più volte sottolineato, assenza di rischi, considerando inoltre che tutti gli studi disponibili soffrono di limiti metodologici: fattori di confondimento ambientali non controllati, dosaggi non controllati, medicazioni concomitanti non considerate⁵⁷.

Interessante è l'ipotesi secondo la quale gli antipsicotici provocando un aumento ponderale possono condurre ad un deficit di folati ritenuto responsabile di anomalie nello sviluppo fetale, quali un rischio di difetto del tubo neurale.

Secondo Koren et al.⁵⁸ il ridotto livello di folati nelle donne schizofreniche in gravidanza che assumono atipici potrebbe essere determinato da diverse cause: in primo luogo un aumento ponderale di tipo iatrogeno responsabile del ridotto assorbimento dei folati, anche se recentemente Fung et al.⁵⁹ hanno dimostrato che in individui sani un'elevata assunzione di grassi risulta associata a bassi livelli plasmatici di folati, ed in secondo luogo una dieta caratterizzata da un apporto inadeguato di folati.

Risulta pertanto indispensabile un accurato "setting clinico" per motivare una dieta adeguata e per procedere ad un controllo periodico del peso corporeo e dei livelli plasmatici di folati delle gestanti schizofreniche.

Si può raccomandare un'assunzione giornaliera di folati per questo tipo di pazienti di 4 mg/die, dosaggio raccomandato anche per altre popolazioni a rischio come le pazienti diabetiche o epilettiche.

Olanzapina

Nello studio effettuato da Goldsein et al. sono state valutate prospetticamente 23 gravidanze in terapia con Olanzapina (dosaggio 5-25 mg/die): nel 13% dei casi si sono avuti aborti spontanei, nel 5% nascite premature, nessun caso di malformazioni; i dati, secondo gli autori, sono comparabili a quelli della popolazione generale.

Nel medesimo studio sono state valutate retrospettivamente 11 gravidanze con esito analogo e 2 post-partum con esposizione ad

Olanzapina durante l'allattamento senza esiti di tossicità ⁶⁰. In questo studio due donne, senza familiarità né anamnesi positiva per diabete, hanno sviluppato diabete gestazionale. Un'altra donna che assumeva in gravidanza Olanzapina al dosaggio di 15-20 mg/die, con familiarità per diabete, ha sviluppato diabete gestazionale, ipertensione e preeclampsia, partorendo comunque un neonato vitale ⁶¹.

In un *case-report* una donna con pregressa storia psichiatrica ha sviluppato alla 23^a settimana di gravidanza una sintomatologia psicotica. Per questo motivo è stata trattata con Olanzapina inizialmente a 2,5 mg/die sino a raggiungere il dosaggio di 20 mg/die ottenendo una positiva risposta clinica. L'Olanzapina è stata ridotta gradualmente nelle 8 settimane che precedevano il parto ed interrotta definitivamente a 10 giorni dal parto. Non si sono verificati eventi avversi durante la gravidanza ed il parto. Il neonato è nato vitale con un indice di Apgar di 8/10 ⁶².

In un altro *case-report* una donna di 38 anni dopo un'assunzione continuativa durante la gravidanza di Olanzapina al dosaggio di 7,5 mg/die non ha mostrato disturbi in gravidanza ma solo una moderata agitazione nel post-partum, controllata con un aumento di Olanzapina a 12,5 mg/die ⁶³.

La dose media di Olanzapina assunta attraverso il latte dal neonato è circa 1,2% rispetto alla dose materna ⁶⁴, inoltre non si sono riscontrati effetti avversi nei neonati ⁶⁵.

Quetiapina

Sono disponibili alcuni risultati da *case-report*: un caso di schizofrenia trattato con 200 mg/die di Quetiapina gradualmente ridotto nel 9° mese di gravidanza a 50 mg/die e successivamente sospeso nei 10 giorni prima del parto ⁶⁶. Un caso trattato dalla 20^a settimana di gravidanza con 200 mg/die poi ridotto a 150 mg/die sino al parto ⁶⁷. In entrambe i casi non si sono osservati eventi avversi nelle donne e nei neonati nati a termine con un indice di Apgar nella norma.

In uno studio multicentrico prospettico controllato che valutava 59 donne in terapia con antipsicotici durante la gravidanza: 20 presentavano neonati vitali (8 in Olanzapina, 3 in Quetiapina, 9 in Risperidone), 3 abortivano spontaneamente (1 in Olanzapina, 2

in Risperidone), 7 necessitavano di aborto terapeutico (2 in Olanzapina, 2 in Quetiapina, 3 in Risperidone) e 2 erano le nascite pretermine (1 in Quetiapina, 1 in Olanzapina) ⁶⁸.

Non vi sono dati relativi alla quantità di Quetiapina secreta nel latte materno. Pertanto le donne che allattano al seno dovrebbero evitare l'allattamento durante l'assunzione di Quetiapina.

Nonostante altri *case-report* non abbiano evidenziato teratogenicità né effetti a lungo termine sui neonati esposti a Quetiapina, la scheda tecnica del farmaco riporta cautela nella somministrazione in gravidanza.

Risperidone

La sicurezza di questa molecola in gravidanza non è stata ancora stabilita comunque il Risperidone non ha dimostrato una tossicità diretta negli studi di preclinica sugli animali.

Sono stati descritti alcuni *case-report* di donne che hanno assunto durante la gravidanza Risperidone a dosi variabili da 2 sino a 6 mg/die senza presentare eventi avversi e reazioni di teratogenicità fetale ⁶⁹.

Questi *case-report* supportano i risultati trovati in uno studio di *post-marketing* su 7.684 pazienti in trattamento con Risperidone ⁷⁰: 9 donne hanno assunto questa molecola durante la gravidanza e di queste 7 hanno partorito neonati vitali e 3 hanno necessitato di aborto terapeutico. Non sono state riportate anomalie nei 7 neonati nati a termine.

Inoltre sia il Risperidone che il suo maggior metabolita il 9-idrossirisperidone sono escreti nel latte materno.

Hill et al. ⁷¹ hanno calcolato che la concentrazione di Risperidone nel rapporto latte/plasma è di 0,42 nelle 24 ore.

Clozapina

Alcuni *case-report* ⁷² descrivono in totale 7 donne schizofreniche in trattamento con Clozapina durante la gravidanza registrando un decorso nella norma senza effetti di tossicità.

In una *review* ⁷³ vengono descritte 61 donne gravide delle quali 59 in terapia con Clozapina. Al termine della gravidanza 51 neonati risultavano vitali, 5 con malformazioni congenite e 5 con una sindrome perinatale. Tuttavia le madri di alcuni neonati malati avevano

assunto in gravidanza anche altri farmaci potenzialmente dannosi.

Quattro casi sono stati descritti di madri che hanno assunto Clozapina durante il periodo dell'allattamento: in 2 neonati non si sono osservati eventi avversi, un neonato ha presentato un quadro di agranulocitosi risoltosi

con la sospensione della terapia ed il quarto ha presentato sedazione ⁷³. In un neonato è stato riscontrato rialzo della temperatura ed in un altro reflusso gastro-esofageo ⁷⁴. Comunque la dose di Clozapina ricevuta dal neonato durante l'allattamento risulterebbe relativamente bassa (circa 1,2%) ⁷⁵.

Gli studi disponibili evidenziano un significativo aumento di incidenza di labio- e palatoschisi nei neonati esposti alle benzodiazepine nel primo trimestre.

I neonati di madri che usano cronicamente benzodiazepine (data la loro liposolubilità passano facilmente la placenta) mostrano irritabilità oppure ipotonia e letargia (*Floppy Infant Syndrome*).

L'uso di benzodiazepine nel terzo trimestre aumenta il rischio di disturbi della fisiologia respiratoria del neonato.

L'uso di barbiturici prima del parto può indurre sintomi da sospensione nel neonato che possono non manifestarsi fino al 10°-14° giorno dopo la nascita: tremori, pianto, irritabilità, iperfagia, ipertonìa.

Le benzodiazepine possono essere assunte con il latte materno e portare a letargia ed a disturbi della termoregolazione oltre a disturbi della meccanica della suzione. Sono reazioni che possono durare solo poche ore, ma anche prolungarsi per molti mesi. Non vengono metabolizzate dal fegato né coniugate con l'acido glicuronico, comportando quindi significativi rischi di accumulo.

Per quanto concerne la tossicità post-natale vi sono dati contrastanti.

In uno studio ⁷⁶ circa 550 bambini esposti cronicamente alle benzodiazepine in utero e nati senza malformazioni sono stati seguiti fino all'età di 4 anni. Non sono stati rilevati disturbi dello sviluppo fisico ed il Q.I. era risultato uguale a quello di un campione di controllo, mentre è stata evidenziata una "sindrome da esposizione" caratterizzata da ritardo della crescita, rallentamento psicomotorio in neonati esposti in utero alle benzodiazepine ⁷⁷.

Le benzodiazepine a dosi relativamente basse non presentano controindicazioni all'allattamento; rispetto ad altri psicofarmaci presentano un rapporto latte-siero materno inferiore e quindi le loro concentrazioni sono relativamente basse.

Sarebbe opportuno evitare le benzodiazepine a lunga emivita soprattutto nel terzo trimestre di gravidanza, inoltre non dovrebbero essere drasticamente sospese ma gradualmente ridotte prima del parto per evitare l'astinenza neonatale.

Diazepam

In un trattamento con Diazepam durante l'allattamento il neonato riceve dal 2,6 al 13,4% della dose materna. Perciò il neonato allattato al seno assumerà circa il 4-5% di una dose pediatrica terapeutica di 0,5 mg/kg/die.

In alcuni studi non si sono osservati effetti avversi nel neonato nonostante le alte concentrazioni plasmatiche del farmaco ⁷⁸.

In un *report* invece si è osservata la comparsa di letargia, calo ponderale ed alterazioni elettroencefalografiche in un neonato di una settimana con madri esposte a 30 mg/die di Diazepam. In relazione a questo caso è stata suggerita la possibilità di somministrare Diazepam raggiungendo un dosaggio massimo di 10 mg/die ⁷⁹.

In un altro *case-report* in cui la madre assumeva Diazepam in gravidanza e durante il post-partum al dosaggio di 6-10 mg/die, il neonato presentava sedazione nelle 8 ore successive all'assunzione materna di Diazepam ⁸⁰.

Lorazepam

Non è sottoposto a metabolismo epatico quindi ha un potenziale di accumulo inferiore nel neonato. Sono state osservate basse concentrazioni di Lorazepam nel sangue del cordone ombelicale rispetto al sangue materno, ma con una lenta velocità di escrezione tanto da rilevare livelli misurabili a 8 giorni dal parto.

Lorazepam ed Oxazepam "by-passano" il metabolismo epatico e per questa caratteristica presenterebbero un basso potenziale di accumulo.

Ansiolitici

Ipnoinducanti

I dati rispetto agli effetti determinati dall'esposizione a benzodiazepine ipnoinducanti nel neonato durante l'allattamento sono scarsi. Nei neonati esposti non sono stati osservati eventi avversi⁸¹.

Conclusioni: l'uso clinico degli psicofarmaci in gravidanza

La salute del feto e del neonato dipende in larga misura dalla salute della madre.

L'obiettivo del trattamento psicofarmacologico in gravidanza dovrebbe orientarsi prevalentemente sul controllo dei sintomi più che sull'ottenimento di una remissione clinica completa. A questo scopo, numerosi sono gli interventi non farmacologici che possono essere messi in opera: terapie di supporto psicologico, *light-therapy*, terapia elettroconvulsivante, supporto ambientale. In alcuni casi tuttavia il trattamento farmacologico non può essere evitato, ma deve essere attuato seguendo un preciso schema comportamentale.

Il clinico che deve trattare un disturbo psichiatrico in una donna in gravidanza o che sta allattando deve prendere importanti decisioni relativamente alla scelta terapeutica, confrontandosi con una realtà incerta e confusa. Corre quindi l'obbligo di mantenersi costantemente aggiornato e ogni scelta deve essere individualizzata su un bilancio oggettivo di rischi e benefici.

È anche opportuno ottenere il consenso informato scritto da parte della paziente.

Un attento monitoraggio, in collaborazione con l'ostetrico ginecologo e con il neonatologo, contribuisce ad una maggiore sicurezza delle pratiche terapeutiche. La collaborazione con la paziente aumenta il suo senso di gestione della propria salute e di quella del bambino,

Si ritiene che il Midazolam sia preferibile al Lormetazepam e Nitrazepam e probabilmente anche al Flunitrazepam. Qualora fossero scelti Nitrazepam, Flunitrazepam e Lormetazepam è bene controllare eventuali segni di sedazione o la riduzione della suzione⁶.

incrementa l'alleanza terapeutica e la responsabilità; inoltre la discussione del problema di per sé assume valore terapeutico⁸².

Ormai da qualche anno il coinvolgimento del MMG nella gestione dei disturbi psichici è tale da considerarlo "uno psichiatra". I dati nazionali ed internazionali supportano un orientamento che vede nel MMG il primo interlocutore, il primo filtro, il fulcro della prevenzione.

È un osservatore privilegiato nell'accoglienza, nella valutazione, nella diagnostica tempestiva e nell'invio allo specialista, come nel caso della depressione in gravidanza e nel post-partum. È un interlocutore capace e affidabile, considerato che tutte le indagini indicano che il 15% delle diagnosi formulate dal MMG sono di natura psichiatrica, l'8,5% di sindrome depressiva e il 5% con disturbo sottosoglia (con aumento progressivo da Nord a Sud).

Il MMG non deve però essere solo, vi deve essere anche il coinvolgimento dei pediatri, dei ginecologi, dei neonatologi, dei neuropsichiatri e di tutti coloro che sono coinvolti nei processi di salute e prevenzione della donna, dei loro bambini e delle loro famiglie. Prevenzione, educazione e segnalazione attenta anche di tutte le manifestazioni e le reazioni ai trattamenti, sia come farmacovigilanza che come esiti di cura⁸³.

Prevenire si può, diagnosticare e curare si deve.

Bibliografia

- 1 Baugh CL, Stowe ZN. *Treatment issues during pregnancy and lactation*. CNS Spectrum 1999;4:34-9.
- 2 Goldstein DJ, Sundell K. *A review of Safety of the Selective Serotonin reuptake inhibitors during pregnancy*. Hum Psychopharmacol Clin Exp 1999;14:319-24.
- 3 Stowe ZN, Strader J, Nemeroff CB. *Psychopharmacology during pregnancy and lactation*. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, eds. *Textbook of Psychopharmacology*. 2nd Edition. Washington: The American Psychiatric Press Inc 1998:979-96.
- 4 Hostetter A, Stowe ZN, Strader JR, McLaughlin E, Llewellyn A. *Dose of selective serotonin uptake inhibitors across pregnancy: clinical implications*. Depress Anxiety 2000;11:51-7.
- 5 Grush LR, Cohen LS. *Treatment of depression during pregnancy: balancing the risks*. Harv Rev Psychiatry 1998;6:6105-9.
- 6 Spigset O, Hagg S. *Excretion of psychotropic drug into breast milk*. Drug Therapy CNS Drugs 1998;9:111-34.
- 7 Gold LH. *Treatment of depression during pregnancy*. J Women Health Gend Bas Med 1999;8:601-7.
- 8 Morselli PL, Morselli FR, Bossi L. *Clinical*

- pharmacokinetics in newborns and infants. *Clin pharmacokinet* 1980;5:485-527.
- 9 Iqbal MM. *Effects of antidepressants during pregnancy and lactation*. *Ann Clin Psychiatry* 1999;11:237-56.
 - 10 Bennet PN, WHO Working Group. *Drugs and human lactation*. 2nd Edition. Amsterdam: Elsevier 1996.
 - 11 American Academy of Pediatrics. *Use of psychoactive medication during pregnancy and possible effects on the fetus and newborn*. *Pediatrics* 2000;105:880-7.
 - 12 Food and Drug Administration. *Labeling and prescription drug advertising: content and format for labeling for human prescription drug*. Federal Register 1979;44:37434-67.
 - 13 *Key to FDA in-use pregnancy ratings*. In: *Physicians' Desk Reference*. 49th Edition. Montvale, NJ: Medical Economics Data Production Co. 1995:2797.
 - 14 Misri S, Sivertz K. *Tricyclic drug in pregnancy and lactation: a preliminary report*. *Int J Psychiatry Med* 1991;21:157-71.
 - 15 McElhatton PR, Garbis HM, Elefant E, Vial T, Bellemin B, Mastroiacovo P, et al. *The outcome of pregnancy in 689 women exposed to therapeutic doses of antidepressants. A collaborative study of the European network of teratology information services*. *Reprod Toxicol* 1996;10:285-94.
 - 16 Sovner R, Orsulak PJ. *Excretion of imipramine in human breast milk*. *Am J Psychiatry* 1979;136:451-2.
 - 17 Eggermont E. *Withdrawal symptoms in neonate associated with maternal imipramine therapy*. *Lancet* 1973;2:680.
 - 18 Rosa F. *Medicaid antidepressants pregnancy exposure outcome*. *Reprod Toxicol* 1994;8:444-5.
 - 19 Crombie DL, Pinsent RJ, Fleming D. *Imipramine in pregnancy*. *Br Med J* 1972;1:745.
 - 20 Shearer WT, Schreiner RL, Marshall R. *Urinary retention in a neonate secondary to maternal ingestion of nortriptyline*. *J Pediatric* 1972;81:570-2.
 - 21 Ostergaard GZ, Pedersen SE. *Neonatal effects of maternal clomipramine treatment*. *Pediatrics* 1982;69:233-4.
 - 22 UPS DI. *Drug Information for the Health Care Professional*. Maryland: The United States Pharmacopoeial Convention, Inc 1998;1.
 - 23 Nulman I, Rovet J, Stewart DE, Wolpin J, Gader HA, Theis J, et al. *Neurodevelopment of children exposed in uterus to antidepressant drugs*. *N Engl J Med* 1997;336:258-62.
 - 24 Wisner KL, Perel JM, Wheeler SB. *Tricyclic dose requirements across pregnancy*. *Am J Psychiatry* 1993;150:1541-2.
 - 25 Simon GE, Cunningham ML, Davis RL. *Outcomes of prenatal antidepressant exposure*. *Am J Psychiatry* 2002;159:2055-61.
 - 26 Ericson A, Kallén B, Wiholm E. *Delivery outcome after the use of antidepressants in early pregnancy*. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55:503-8.
 - 27 Heikkinen T, Ekblad U, Kero P, Laine K. *Citalopram in pregnancy and lactation*. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72:184-91.
 - 28 Ilett KF, Kristensen JH, Hackett LP, Paech M. *Distribution of Venlafaxine and its O-desmethyl metabolite in human milk and their effects in breastfed infants*. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53:17-22.
 - 29 Christina DC, Kathlee AJ, Lyn MD, Robert JF, Kenneth LJ. *Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine*. *N Eng J Med* 1996;335:1010-5.
 - 30 Stowe ZN, Owens MJ, Landry JC, Kilts CD, Ely T, Llewellyn A, et al. *Sertraline and desmethylsertraline in human breast milk and nursing infants*. *Am J Psychiatry* 1997;154:1255-60.
 - 31 Mosby's GenRx. *The Complete Reference for Generic and Brand Drugs*. 9th Edition. Missouri: Mosby Year Book Inc 1999.
 - 32 Simhandl C, Zhoglami A, Pinder R. *Pregnancy during use of Mirtazapine*. Abstract of the 21st C.I.N.P Congress, Glasgow, July 12-16, 1998. Amsterdam: Conifer, 1998.
 - 33 Suri R, Burt VK, Altshuler LL, Zuckerbrow-Miller J, Fairbanks L. *Fluvoxamine for post-partum depression*. *Am J Psychiatry* 2001;158:1739-40.
 - 34 Diav-Citrin O, Shechtman S, Weinbaum D, et al. *Paroxetine and fluoxetine in pregnancy: a multicenter, prospective, controlled study*. *Reproductive Toxicology* 2005;20:459.
 - 35 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;25:59-73.
 - 36 Mammen OK, Perel JM, Rudolph G, Foglia JP, Wheeler SB. *Sertraline and nortsertraline levels in three breastfed infants*. *J Clin Psychiatry* 1997;58:100-3.
 - 37 Begg EJ, Duffull SB, Saunders DA, Buttimore RC, Ilett KF, Hackett LP, et al. *Paroxetine in human milk*. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48:142-7.
 - 38 Einarson A, Fatoye B, Sarkar M, Lavigne SV, Brochu J, Chambers C, et al. *Pregnancy outcome following gestational exposure to Venlafaxine: a multicenter prospective controlled study*. *Am J Psychiatry* 2001;158:1728-30.
 - 39 Morrow JJ, Craig JJ. *Anti-epileptic drug in pregnancy: current safety and other issues*. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:445-56.
 - 40 Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J. *Pharmacological management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines*. *Am J Psychiatry* 1996;153:592-606.
 - 41 Schou M. *Treating recurrent affective disorders during and after pregnancy: what can be taken safely?* *Drug Safety* 1998;18:143-52.
 - 42 Holmes LB, Harvry EA, Coull BA. *The teratogenicity of anticonvulsant drugs*. *N Engl J Med* 2001;344:1132-8.
 - 43 Ornoy A, Choen E. *Outcome of children born to epileptic mothers treated with carbamazepine during pregnancy*. *Arch Dis Child* 1996;75:517-20.
 - 44 Gaily E, Kantola-Scorsa E, Granstrom ML. *Intelligence of children of epileptic mothers*. *J Pediatr* 1998;113:677-84.
 - 45 Tennis P, Eldridge RR. *Preliminary results on pregnancy outcomes in women using lamotrigine*. *Epilepsia* 2002;43:1161-7.
 - 46 Ohman I, Vitols S, Tomson T. *Lamotrigine in pregnancy: pharmacokinetics during delivery, in the neonate, and during lactation*. *Epilepsia* 2000;41:709-13.

- 47 Rambeck B, Kurlmann G, Stodieck SRG, May TW, Jurgens U. *Concentrations of Lamotrigine in a mother on Lamotrigine treatment and her newborn child*. Eur J Clin Pharmacol 1997;51:481-4.
- 48 Petrere JA, Anderson JA. *Developmental toxicity studies in mice, rats and rabbit with the anticonvulsivant gabapentin*. Found Appl Toxicol 1994;23:585-9.
- 49 Wilton LV, Shakir S. *A post-marketing surveillance study of gabapentin as add-on therapy for 3100 patients in England*. Epilepsia 2002;43:951-5.
- 50 Ohman I, Vitols S, Luef G, Soderfeldt B, Tomson T. *Topiramate Kinetics during delivery, lactation and in the neonate: preliminary observation*. Epilepsia 2002;43:1157-60.
- 51 Trixler M, Tenyi T. *Antipsychotic use in pregnancy. What are the best treatment options?* Drug Safety 1997;6:404-9.
- 52 Kris EB. *Children of mothers maintained on pharmacotherapy during pregnancy and postpartum*. Curr Ther Res Clin Exp 1965;7:785-9.
- 53 Stika L, Elisova K, Honzakova L, Hrochova H, Plechatova H, Stradova J. *Effects of drug administration in pregnancy on children's school behaviour*. Pharm Weekbl Sci 1990;12:252-5.
- 54 Platt JF, Friedhoff AJ, Broman SH, Bond RN, Laska E, Lin SP. *Effects of prenatal exposure to neuroleptic drugs on children's growth*. Neuropsychopharmacology 1998;1:205-12.
- 55 Yoshida K, Smith B, Craggs M, Kumar R. *Neuroleptic drugs in breast-milk: a study of pharmacokinetics and of possible adverse effects in breast-fed infants*. Psychol Med 1998;28:81-91.
- 56 Bayley N. *Manual for the Bayley Scale of Infant Development*. New York: Psychological Corporation 1969.
- 57 Patton SW, Misri S, Corral M, Perry FC, Kuan AJ. *Antipsychotic medication during pregnancy and lactation in women with schizophrenia: evaluating the risk*. Can J Psychiatry 2002;47:959-65.
- 58 Koren G, Chon T, Chitayat D, Kapur B, Remington G, Reid DM, et al. *Use of atypical antipsychotics during pregnancy and risk of neural tube defects in infants*. Am J Psychiatry 2002;159:136-7.
- 59 Fung TT, Rimm EB, Spiegelman D, Fafai N, Taffler GH, Willett WC, et al. *Association between dietary patterns and plasma biomarkers of obesity and cardiovascular disease risk*. Am J Clin Nutr 2001;73:61-7.
- 60 Goldstein DJ, Corbin LA, Fung MC. *Olanzapine-exposed pregnancies and lactation: early experience*. J Clin Psychopharmacol 2000;20:399-403.
- 61 Kirchner J, Berghofer A, Bolz-Werschdel D. *Healthy outcome under Olanzapine treatment in a pregnant woman*. Pharmacopsychiatry 2000;33:78-80.
- 62 Mendhekar DN, War L, Sharma JB, Jiloha RC. *Olanzapine and pregnancy*. Pharmacopsychiatry 2002;35:122-3.
- 63 Malek-Ahmadi P. *Olanzapine in pregnancy*. Ann Pharmacother 2001;35:1294-5.
- 64 Croke S, Buist A, Hackett LP, Ilett KF, Norman TR, Burrows GD. *Olanzapine excretion in human breast milk: estimation of infant exposure*. Int J Neuropsychopharmacol 2002;5:243-7.
- 65 Gardiner SJ, Kristensen JH, Begg EJ, Hackett LP, Wilson DA, Ilett KF, et al. *Transfer of olanzapine into breast milk, calculation of infant drug dose, and effect on breast-fed infants*. Am J Psychiatry 2003;160:1428-31.
- 66 Pace A, D'agostino F. *Quetiapina in gravidanza: caso clinico*. Giorn It Ost Gin 2003;25:381-5.
- 67 Tényi T, Trixler M, Keresztes Z. *Quetiapine and pregnancy*. Am J Psychiatry 2002;159:674.
- 68 Levinson A, McKenna K, Einarson A, Koren G, Zipursky R. *Pregnancy outcome in women receiving atypical antipsychotic drugs: a prospective multicentre controlled study*. International Congress on Schizophrenia Research, Colorado Springs, 2003.
- 69 Ratnayake T, Libretto SE. *No complication with Risperidone treatment before and throughout pregnancy and during the nursing period*. J Clin Psychiatry 2002;63:176-7.
- 70 Mackay FJ, Wilton LV, Pearce GL, Freeman-Snell SN, Mann RD. *The safety of Risperidone: a post-marketing study on 7684 patients*. Hum Psychopharmacol Clin Exp 1998;13:413-8.
- 71 Hill RC, McIvor RJ, Wojnar-Horton RE, Hackett LP, Ilett KF. *Risperidone distribution and excretion into human milk: case report and estimated infant exposure during breast-feeding*. J Clin Psychopharmacol 2000;20:285-6.
- 72 Waldman MD, Safferman AZ. *Pregnancy and Clozapine*. Am J Psychiatry 1993;150:168.
- 73 Dev V, Krupp P. *The side-effects and safety of Clozapine*. Rev Contemp Pharmacother 1998;6:197-208.
- 74 Stoner SC, Sommi RW, Marken PA, Anya I, Vaughn J. *Clozapine use in two full-term pregnancies*. J Clin Psychiatry 1997;58:364-5.
- 75 Barnes C, Bergant A, Hummer M, Saria A, Fleischhacker WW. *Clozapine concentrations in maternal and fetal plasma, amniotic fluid and breast milk*. Am J Psychiatry 1994;151:945.
- 76 Hartz SC, Heinonen OP, Shapiro S, Siskind V, Slone D. *Antenatal exposure to meprobamate and chlorthalidoxepine in relation to malformations, mental development, and childhood mortality*. N Engl J Med 1975;292:726-8.
- 77 Laegreid L, Olegard R, Wahlstrom J, Conradi N. *Abnormalities in children exposed to benzodiazepines in uterus*. Lancet 1987;1:108-9.
- 78 Dusci LJ, Good SM, Hall RW, Ilett KF. *Excretion of diazepam and its metabolites in human milk during withdrawal from combination high dose Diazepam and Oxazepam*. Br J Clin Pharmacol 1990;29:123-6.
- 79 Patrik MJ, Tilstone WJ, Reavey P. *Diazepam and breast-feeding*. Lancet 1972;1:542-3.
- 80 Wesson DR, Camber S, Harkey M, Smith DE. *Diazepam and desmethyldiazepam in breast milk*. J Psychoactive Drugs 1985;17:55-6.
- 81 Kanto JH. *Use of benzodiazepine during pregnancy, labour and lactation, with particular reference to pharmacokinetic consideration*. Drug 1982;23:354-80.
- 82 Bellantunio C, Imperatore G. *Gli psicofarmaci in gravidanza e nell'allattamento*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore 2005.
- 83 Goldman L, Wise T, Brody D. *Psichiatria per il Medico di Medicina Generale*. Torino: Centro Scientifico Editore 2001 (tr. it.).