

DISTURBI D'ANSIA E DISTURBI DELL'UMORE IN GRAVIDANZA: TERAPIE FARMACOLOGICHE E NON FARMACOLOGICHE

Bogetto F., Salvi V., Maina G.

Dipartimento di Neuroscienze, S.C.D.U. Psichiatria
Università degli Studi di Torino

DISTURBI DELL'UMORE E GRAVIDANZA

L'opinione largamente condivisa in passato che la gravidanza fosse protettiva nei confronti dell'esordio di disturbi psichici maggiori (Zajicek, 1990; Kendell et al., 1976) è stata recentemente messa in discussione da alcuni autori. A favore dell'opinione tradizionale, vi sono i dati epidemiologici sul suicidio: i tassi di suicidio scendono all'1% in gravidanza, per salire al 5% nel puerperio (Appleby, 1991). A mettere in discussione l'ipotesi che la gravidanza sia un fattore protettivo nei confronti dei disturbi psichici maggiori, vi sono gli studi che hanno riportato tassi di depressione maggiore in gravidanza del 10%: si tratta di una prevalenza sovrapponibile a quella riscontrata in donne non gravide (Gottlib et al., 1989; O'Hara 1986). Se da una parte la gravidanza non aumenta il rischio di sviluppare *ab initio* un disturbo depressivo maggiore, d'altra parte è elevato il rischio di ricadute o recidive di donne in precedenza affette da depressione. I $3/4$ delle donne precedentemente trattate con farmaci antidepressivi che avevano interrotto il trattamento nelle fasi iniziali della gravi-

danza, ricadevano durante la gravidanza; nel 69% dei casi tale ricaduta si verificava nel primo trimestre (Cohen, 2000).

Per quanto concerne i disturbi depressivi minori, la prevalenza è del 13% nel primo trimestre di gravidanza, del 2.5-7.6% nel secondo e del 2.7-6.3% nel terzo trimestre. Si ritiene che il picco di incidenza nel primo trimestre possa originare da una reazione psicogena negativa alla gravidanza, in particolare se questa non è attesa; nel terzo trimestre, probabilmente associati alla paura del parto e delle sue complicanze, sarebbero più frequenti sintomi di tipo ansioso.

Riconoscere e trattare la depressione maggiore in gravidanza è di fondamentale importanza per i rischi che comporta sia per la madre che per il feto. Con la depressione aumenta ad esempio il rischio di parti pretermine e di nascita di figli piccoli per età gestazionale (Burt e Stein, 2002); non è chiaro tuttavia quanto tali effetti siano da ascrivere alla depressione *per sé* piuttosto che ai comportamenti a rischio secondari alla depressione, quali il ridotto apporto alimentare, l'abuso di alcool, il fumo eccessivo o l'uso di sostanze (Zuckerman et al., 1989). Infine la

presenza di disturbi depressivi, specie se esorditi nel III trimestre di gravidanza, si correla ad aumento del rischio di sviluppare depressione o psicosi puerperale; secondo alcuni autori la loro presenza potrebbe addirittura triplicare il rischio di sviluppare una depressione postpartum (Steer et al., 1992). Tali dati sono tuttavia controversi in quanto alcuni autori hanno sottolineato come la prevalenza di depressione postpartum non differisca in campioni di donne già affette in gravidanza rispetto a controlli sani.

La probabilità di ammalare di disturbi depressivi durante la gravidanza aumenta in presenza di alcuni fattori di rischio. Alcuni di essi hanno più marcata componente biologica, come una precedente storia di episodi depressivi maggiori, la giovane età della madre e la multiparità. Anche fattori sociali sono tuttavia responsabili di un aumento del rischio, in particolare l'isolamento della madre, un basso status socio-economico e uno scarso supporto sociale. Situazioni conflittuali correlate alla gravidanza, ad esempio quando questa non è desiderata o è considerata inopportuna in relazione a eventuali crisi di coppia o problemi economici, possono costituire anch'essi fattori scatenanti una sindrome depressiva.

Infine un cenno a riguardo dei disturbi bipolari in gravidanza. Uno studio ha riportato che la frequenza di ricadute del disturbo in gravidanza si riduce (Kastrup et al., 1989). Altri riportano una frequenza di ricadute nettamente aumentata solo nel periodo post-partum (Brockington et al., 1981; Kendell et al., 1987). D'altra parte, come per i disturbi depressivi, la frequenza di ricadute depressive o maniacali in gravidanza è spesso determinata dalla brusca interruzione delle terapie (Suppes et al., 1991; Faedda et al., 1993).

DISTURBI D'ANSIA E GRAVIDANZA

I disturbi d'ansia sono tra le più comuni patologie del sesso femminile durante tutto l'arco del-

la vita riproduttiva. Il disturbo di panico spesso si attenua in gravidanza, con una minore frequenza e intensità degli attacchi (George et al., 1987; Cowley e Roy-Byrne, 1989; Villepontoux et al., 1992). In uno studio su 79 gravide che stiamo conducendo in collaborazione con l'Unità di Medicina materno-fetale del Dipartimento di Discipline Ginecologiche e Ostetriche dell'Ospedale S. Anna, con i Consultori Familiari e la Pediatria di Comunità dell'ASL 4 di Torino e con il Dipartimento di Scienze Pediatriche e Adolescenza dell'Ospedale Regina Margherita, abbiamo rilevato una frequenza di disturbi d'ansia prima del concepimento pari al 20% del campione. Ad un'analisi condotta in ventesima settimana di gravidanza, tale percentuale scende al 17% e la riduzione è ascrivibile a pazienti con disturbo di panico.

Va osservato tuttavia che sebbene più raramente, gli attacchi di panico possono in alcuni casi persistere o addirittura peggiorare (Cohen et al., 1989; Northcott et al., 1994), nel qual caso va attentamente valutata la possibilità di ripristinare le terapie eventualmente interrotte, anche in considerazione dei possibili danni allo sviluppo neuronale del feto indotti dal costante aumento dei livelli di cortisolo in circolo.

Per quanto riguarda il disturbo ossessivo-compulsivo, alcuni Autori hanno riscontrato un'associazione fra il puerperio e l'esordio del disturbo: il 20-25% circa delle pazienti di sesso femminile collocano l'esordio nelle prime 4 settimane dal parto (Buttolph e Holland, 1990; Maina et al., 1999), mentre tale associazione è stata più raramente osservata in gravidanza. Nel disturbo ossessivo-compulsivo ad esordio nel puerperio è particolarmente frequente la presenza di impulsi aggressivi verso il bambino (Sichel et al., 1993; Iancu et al., 1995); benché tali impulsi non vengano solitamente agiti, la loro presenza può mettere a rischio la costruzione di un armonico rapporto madre-bambino. In gravidanza è possibile che si presenti un aggravamento del DOC in donne già precedentemente affette, senza che si manifesti una sintomatologia specifica (Buttolph e

Holland, 1990; Neziroglu, 1992; Chelmos e Halfin, 1997).

TERAPIE IN GRAVIDANZA

Tutti gli psicofarmaci di cui disponiamo passano facilmente la barriera placentare. I dilemmi e dubbi relativi all'uso degli psicofarmaci in gravidanza partono da questa considerazione. Ginecologi e psichiatri sono quindi abitualmente posti di fronte alla difficile valutazione del rapporto rischio/beneficio, laddove la diminuzione del rischio materno di ricaduta porta inevitabilmente con sé un aumento del rischio teratogeno/tossico per il feto.

L'obiettivo delle terapie dei disturbi psichici in gravidanza deve essere il minimizzare tale rischio per il feto diminuendo nel contempo l'impatto sulla madre del disturbo psichico non trattato o trattato in maniera subottimale.

Il trattamento farmacologico può indurre il rischio di malformazioni fetali soprattutto nel I trimestre di gravidanza; tale rischio diminuisce progressivamente con le settimane di gestazione. Viceversa aumenta nell'ultimo trimestre la concentrazione del farmaco libero nel sangue e la velocità di trasporto attraverso la placenta, con maggiore rischio di tossicità neonatale (Altshuler et al., 1996).

Nel trattamento della depressione maggiore la somministrazione di triciclici nel I trimestre è inizialmente stata associata a difetti nella parete addominale, anomalie del SNC, del tessuto osseo e anoftalmia. Studi successivi non hanno confermato tali risultati: la frequenza di malformazioni sarebbe pari a quella della popolazione generale. Tuttavia tali osservazioni finora si limitano a 414 esposizioni nel primo trimestre. I nati da donne trattate nell'ultimo trimestre con imipramina o clomipramina hanno talvolta manifestato sindromi da sospensione con l'insorgenza di nervosismo, irritabilità e convulsioni (Eggermont, 1973; Cowe et al., 1982; Schimmel et al., 1991).

Al contrario gli IMAO, benché gli studi su pa-

zienti gravide siano scarsi, sono stati associati a un rischio teratogeno maggiore (Heinonen et al., 1977), pertanto sono controindicati in gravidanza.

Tra gli antidepressivi di seconda generazione, la fluoxetina rimane il farmaco maggiormente studiato, con 2.500 neonati esposti. La media ponderata del rischio di malformazioni fetali associato all'esposizione alla fluoxetina risulta uguale al 2.4%, dato analogo a quello evidenziato nella popolazione generale. Altrettanto rassicuranti sono i dati relativi a paroxetina, sertralina e citalopram. I dati riferiti a fluvoxamina e ad altre classi di antidepressivi sono ancora insufficienti.

In generale, benché ad eccezione degli IMAO non vi siano dati che dimostrino un'aumentata teratogenicità degli antidepressivi, il trattamento farmacologico in gravidanza dovrebbe essere riservato solo a episodi depressivi gravi, con sintomi psicotici, franca ideazione suicidaria o anoressia grave, riservando alle sindromi depressive di gravità minore un trattamento psicoterapico interpersonale (Klerman et al., 1984) o cognitivo-comportamentale (Beck et al., 1979). Qualora fosse necessaria la terapia farmacologica, è comunque opportuno ridurre gradualmente la dose 3-4 settimane prima del parto, per ridurre il rischio di sindromi da sospensione.

Fra i farmaci psicotropi, gli stabilizzatori dell'umore sono quelli maggiormente associati al rischio di teratogenicità. In particolare, l'uso di litio nel I trimestre si correla ad un'incidenza di malformazioni cardiache pari a 5 volte la popolazione generale. Fra queste, la più comune è l'anomalia di Ebstein, che si verifica nello 0.1% dei nati da madri esposte – un rischio 10-20 volte superiore rispetto alla popolazione generale (Altshuler et al., 1996).

Per quanto riguarda gli altri anticonvulsivanti, l'esposizione alla carbamazepina o all'acido valproico nel I trimestre si associa a un rischio rispettivamente dello 0.5-1% e del 1-5% di sviluppare spina bifida (Rosa, 1991); tale rischio aumenta se si associano altri farmaci e sembra essere dose-dipendente.

In generale, la gravità di un disturbo bipolare e l'elevata probabilità di ricadute che si registra in gravidanza devono imporre la massima cautela nella sospensione dello stabilizzatore. Donne con lunghi intervalli liberi da episodi o che soffrono di disturbo bipolare di tipo II possono tentare una sospensione completa dello stabilizzatore. In caso fosse necessario continuare la terapia è comunque opportuno valutare periodicamente le concentrazioni plasmatiche dei farmaci con l'obiettivo di mantenere le minime dosi efficaci. Le eventuali recidive maniacali vanno trattate in maniera aggressiva, eventualmente ricorrendo agli antipsicotici il cui rischio teratogeno, soprattutto con gli atipici, è comunque più basso rispetto agli stabilizzatori dell'umore. L'uso di benzodiazepine sembra essere correlato al rischio di sviluppare labbro leporino e palatoschisi. In effetti una metaanalisi ha evidenziato un aumento specifico del rischio in studi caso-controllo (Dolovich et al., 1998), con un aumento del rischio rispetto alla popolazione generale di 2.1-14 volte; tale risultato non è stato tuttavia replicato dagli studi di coorte. Altri autori sottolineano che le benzodiazepine do-

vrebbero essere comunque evitate nel I trimestre; in seguito andrebbe preferito il diazepam, la cui sicurezza dispone di sufficienti evidenze in letteratura (Iqbal et al., 2002). Infine sono stati riconosciuti fenomeni di tossicità neonatale nei nati da madri esposte nel III trimestre: tali fenomeni comprendevano ipotonia muscolare, difficoltà nella suzione, alterazioni nella regolazione della temperatura corporea, apnea e un basso punteggio di Apgar.

Infine, va sottolineato che anche l'intervento psicoterapeutico è soggetto ad un'analisi delle indicazioni, controindicazioni e precauzioni di applicazione. Non sono tradizionalmente considerate indicate, ad esempio, le psicoterapie ad indirizzo psicoanalitico che favoriscano la regressione della paziente per la rielaborazione profonda delle conflittualità intrapsichiche. Altrettanta cautela va posta nell'impiego di alcune tecniche comportamentali ad alto impatto emotivo (tecniche di tipo avversativo, flooding). Tali tecniche "d'urto", che di norma mobilitano un'ansia troppo intensa per la gestante, inducono rischi simili a quelli riportati per gli attacchi di panico.

BIBLIOGRAFIA

- 1) ALTSHULER L.L., COHEN L., SZUBA M.P. et al.: *Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines*. Am. J. Psychiatry 1996; 153: 592-606.
- 2) APPLEBY L.: *Suicide during pregnancy and the first post-natal year*. BMJ 1991; 302: 137-40.
- 3) BECK A.T., RUSH A.J., SHAW B.F. et al.: *Cognitive therapy of depression*. New York, NY: Guilford; 1979.
- 4) BROCKINGTON I.F., CERNIK K.F., SCHOFIELD E.M. et al.: *Puerperal psychosis*. Arch. Gen. Psychiatry 1981; 38: 829-33.
- 5) BURT V.K., STEIN K.: *Epidemiology of depression throughout the female life cycle*. J. Clin. Psychiatry 2002; 63 (suppl. 7): 9-15.
- 6) BUTTOLPH M.L., HOLLAND A.D.: *Obsessive-compulsive disorder in pregnancy and childbirth*. In: Jenike M.A., Baer L., Minichiello W.E., eds. *Obsessive-compulsive disorder: theory and management*. Chicago: Year Book Medical Publishers Inc. 1990: 89-95.
- 7) CHELMOW D., HALFIN V.P.: *Pregnancy complicated by obsessive-compulsive disorder*. J. Matern. Fetal. Med. 1997; 6: 31-4.
- 8) COHEN L.S., HELLER V.L., KELLEY K.L.: *Course of panic disorder in 24 pregnant women*. In: CME syllabus and proceedings summary, 142nd annual meeting of the American Psychiatric Association. Washington DC, APA, 1989.
- 9) COHEN L.S.: *Course and treatment of mood disorders during pregnancy and the postpartum period*. Presented at the 153rd annual meeting of the American Psychiatric Association; May 13-18, 2000; Chicago, Ill.

- 10) COWE L., LLOYD D.J., DAWLING S.: *Neonatal convulsions caused by withdrawal from maternal clomipramine*. *BMJ* 1982; 284: 1837-8.
- 11) COWLEY D.S., ROY-BYRNE P.P.: *Panic disorder during pregnancy*. *J. Psychosom. Obstet. Gynecol.* 1989; 10: 193-210.
- 12) DOLOVICH L., ADDIS A., VAILLANCOURT J.M. et al.: *Benzodiazepine use in pregnancy and malformations of oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies*. *BMJ* 1998; 317: 839-43.
- 13) EGGERMONT E.: *Withdrawal symptoms in neonates associated with maternal imipramine therapy*. *Lancet* 1973; 2: 282-4.
- 14) FAEDDA G.L., TONDO L., BALDESSARINI R.J. et al.: *Outcome after rapid vs gradual discontinuation of lithium treatment in bipolar mood disorders*. *Arch. Gen. Psychiatry* 1993; 50: 448-55.
- 15) GEORGE D.T., LADENHEIM J.A., NUTT D.J.: *Effect of pregnancy on panick attacks*. *Am. J. Psychiatry* 1987; 184: 1078-9.
- 16) GOTLIB I.H., WHIFFEN V.E., MOUNT J.H. et al.: *Prevalence rates and demographic characteristics associated with depression in pregnancy and the postpartum*. *J. Consult. Clin. Psychol.* 1989; 57: 269-74.
- 17) HEINONEN O., SLOAN D.: *Birth defects and drugs in pregnancy*. Littleton, Mass: Publishing Services Group; 1977.
- 18) IANCU I., LEPKIFKER E., DANNON P. et al.: *Obsessive-compulsive disorder limited to pregnancy*. *Psychoter. Psychosom.* 1995; 64: 109-12.
- 19) KASTRUP M., LIER L., RAFAELSEN O.J.: *Psychiatric illness in relation to pregnancy and childbirth, I: methodologic considerations*. *Nordisk Psykiatrisk Tidsskrift* 1989; 43: 531-4.
- 20) KENDELL R.E., CHALMERS J.C., PLATZ C.: *Epidemiology of puerperal psychoses*. *Br. J. Psychiatry* 1987; 150: 662-73; correction, 151: 135.
- 21) KENDELL R.E., WAINWRIGHT S., HAILEY A. et al.: *The influence of childbirth on psychiatric morbidity*. *Psychol. Med.* 1976; 6: 297-302.
- 22) KLERMAN G.L., WEISSMAN M.M., ROUNSAVILLE B.J. et al.: *Interpersonal psychotherapy of depression*. New York, NY: Basic Books Inc.; 1984.
- 23) MAINA G., ALBERT U., BOGETTO F. et al.: *Recent life events and obsessive-compulsive disorder (OCD): the role of pregnancy/delivery*. *Psychiatry Res.* 1999; 89: 49-58.
- 24) NEZIROGLU F., ANEMONE R., YARYURATOBIA J.A.: *Onset of obsessive-compulsive disorder in pregnancy*. *Am. J. Psychiatry* 1992; 149: 947-50.
- 25) NORTHCOTT C.J., STEIN M.B.: *Panic disorder in pregnancy*. *J. Clin. Psychiatry* 1994; 55: 539-42.
- 26) O'HARA M.W.: *Social support, life events, and depression during pregnancy and the puerperium*. *Arch. Gen. Psychiatry* 1986; 43: 569-73.
- 27) ROSA F.: *Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy*. *N. Engl. J. Med.* 1991; 324: 674-77.
- 28) SCHIMMEL M.S., KATZ E.Z., SHAAG Y. et al.: *Toxic neonatal effects following maternal clomipramine therapy*. *Clin. Toxicology* 1991; 29: 479-84.
- 29) SICHEL D.A., COHEN L.S., DIMMOCK J.A. et al.: *Postpartum obsessive-compulsive disorder: a case series*. *J. Clin. Psychiatry* 1993; 54: 156-9.
- 30) STEER R.A., SCHOLL T.O., HEDIGER M.L. et al.: *Self-reported depression and negative pregnancy outcomes*. *J. Clin. Epidemiol.* 1992; 45: 1093-9.
- 31) SUPPES T., BALDESSARINI R.J., FAEDDA G.L. et al.: *Risk of recurrence following discontinuation of lithium treatment in bipolar disorder*. *Arch. Gen. Psychiatry* 1991; 48: 1082-8.
- 32) VILLEPONTEAUX V., LYDIARD B., LARAIA M. et al.: *The effects of pregnancy on pre-existing panic disorder*. *J. Clin. Psychiatry* 1992; 53: 201-5.
- 33) ZAJICEK E.: *Psychiatric problems during pregnancy, in Pregnancy: a psychological and social study*. In: Wolkind S., Zajicek E., eds. London, Academic Press, 2000, pp. 57-73.
- 34) ZUCKERMAN B., AMARO H., BAUCHNER H. et al.: *Depressive symptoms during pregnancy: relationship to poor health behaviors*. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989; 160: 1107-11.