

Benefici e potenziali rischi dell'utilizzo di antidepressivi in gravidanza: una revisione della letteratura

Antidepressant use in pregnancy: a critical review of the risk and benefits

ARIANNA GORACCI¹, MARTA VALDAGNO¹, ELISA MALTINTI¹, SILVIA SILLARI², ANDREA FAGIOLINI¹

E-mail: marta.valdagno@gmail.com; m.valdagno@usl7.toscana.it

¹Dipartimento di Medicina Molecolare e Dipartimento Interaziendale di Salute Mentale, AOU Senese, Università di Siena, USL 7, Siena

²Libera professionista

RIASSUNTO. Scopo. La gravidanza è considerata un periodo ad alto rischio per lo sviluppo di un disturbo depressivo nelle donne, in particolare in quelle affette da un preesistente disturbo affettivo. L'uso di antidepressivi potrebbe essere responsabile di malformazioni congenite associate all'esposizione ad antidepressivi durante la gestazione e di fenomeni di tossicità neonatale. Scopo di questo lavoro è di revisionare la letteratura prendendo in esame le varie molecole utilizzate in gravidanza e la relazione con il possibile sviluppo di malformazioni congenite e patologie neonatali; in particolare ci siamo soffermati sulla valutazione del rischio/beneficio nella somministrazione di uno psicofarmaco, dell'eventuale teratogenicità e del passaggio placentare. **Materiali e metodi.** Abbiamo effettuato una ricerca computerizzata attraverso PubMed dei vari articoli pubblicati dal 1996 al 2014 identificando gli studi che hanno mostrato una relazione fra trattamento con antidepressivi in gravidanza ed effetti teratogeni e di tossicità a breve e lungo termine. **Risultati.** La revisione degli studi di farmacovigilanza indica che la maggior parte degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina ha un rischio teratogenico sostanzialmente sovrapponibile a quello dei controlli non esposti. Per altri antidepressivi (triciclici, mirtazapina, venlafaxina, escitalopram, duloxetina) le evidenze sul livello di rischio sono ancora numericamente poco consistenti e necessitano di essere chiarite da ulteriori studi di farmacovigilanza. **Conclusioni.** Nonostante la mancanza di linee-guida per il trattamento dei disturbi depressivi in gravidanza, in letteratura sono oggi disponibili informazioni clinicamente rilevanti che rendono la valutazione del rapporto rischio/beneficio del trattamento antidepressivo in gravidanza meno approssimativo e più razionale rispetto al passato.

PAROLE CHIAVE: gravidanza e disturbo depressivo maggiore, rischi teratogeni, antidepressivi.

SUMMARY. Aim. Pregnancy is considered a high-risk period for the development of a depressive disorder in women, particularly in those with a pre-existing affective disorder. The use of antidepressants in pregnancy may be responsible for congenital malformations and neonatal toxicity. The aim of the study is to review the literature examining the various antidepressants used in pregnancy and their relationship with the development of congenital malformation and neonatal diseases; in particular, we have focused on the evaluation of the risk/benefit in the administration of specific drugs, the possible teratogenicity and placental transfer. **Materials and methods.** We performed a computerized search of PubMed through the papers published from 1996 to 2014, identifying the studies that have showed a relationship between treatment with antidepressants in pregnancy and teratogenic effects and toxicity in the short and long term. **Results.** The revision of the pharmacovigilance studies indicate that most of the selective serotonin reuptake inhibitors have a teratogenic risk substantially similar to that of unexposed controls. For other antidepressants (tricyclics, mirtazapine, venlafaxine, escitalopram, duloxetine) the evidences on the level of risk are still numerically inconsistent and need to be clarified by further research. **Conclusions.** Despite the lack of guidelines for the treatment of depressive disorders during pregnancy, clinically relevant data are continuing to accumulate in the literature. For many medications, compared to the past, we are now able to make a more rational and less approximate estimate of the risk/benefit ratio.

KEY WORDS: pregnancy and major depressive disorder, teratogenic risks, antidepressants.

INTRODUZIONE E RAZIONALE DELLA REVISIONE

La percentuale delle donne che durante la gravidanza va incontro a una sintomatologia depressiva oscilla tra il 14% e il 23%^{1,2}; inoltre, nel 2003 almeno il 13% delle donne ha assunto un antidepressivo durante la gravidanza e sembra che tale percentuale sia raddoppiata rispetto al 1999³.

Nonostante la gravidanza sia stata ritenuta un fattore protettivo nei confronti del disturbo depressivo, attualmente le evidenze mostrano come in realtà questo periodo sia caratterizzato da un aumento del tasso di ricaduta fino al 68%,

nelle donne che hanno sospeso la terapia durante la gravidanza, e di circa il 26%, nelle gestanti che hanno mantenuto la terapia¹.

Vari studi hanno esaminato l'entità di malformazioni congenite associate con l'esposizione ad antidepressivi durante la gravidanza, ma attualmente non ci sono evidenze certe riguardo un possibile aumento del rischio di malformazioni maggiori con l'utilizzo di antidepressivi. La scelta di trattare la depressione con farmaci psicotropi deve sempre considerare un attento calcolo del rischio/beneficio tenendo conto

Benefici e potenziali rischi dell'utilizzo di antidepressivi in gravidanza: una revisione della letteratura

che un disturbo depressivo non trattato della madre può comportare diversi effetti dannosi sul feto spesso superiori agli stessi rischi indotti dalla terapia psicofarmacologica⁴. Il disturbo depressivo maggiore, infatti, è associato a elevati valori di cortisolo, alterazione delle funzionalità cognitive, preeclampsia, depressione *post partum*, assunzione di sostanze illecite o alcol, parto pretermine, basso peso alla nascita, basso indice di Apgar, alterazioni neurocomportamentali (ipotonia, alterazione dei movimenti)¹.

Dati questi presupposti, proponiamo in questa rassegna di prendere in esame ed effettuare una discussione critica e comparativa tra le varie molecole circa le malformazioni e le patologie che più frequentemente sono state associate all'utilizzo di antidepressivi in gravidanza, cercando di trattare anche gli altri temi che a tutt'oggi sono al centro del dibattito scientifico, come la valutazione del rischio/beneficio nella somministrazione di un psicofarmaco, l'eventuale teratogenicità e il passaggio placentare. Nella seconda parte del nostro lavoro, ci focalizzeremo invece su ogni singolo farmaco, discutendo nel dettaglio gli studi presenti in letteratura.

Abbiamo esaminato gli articoli in base a un criterio temporale, privilegiando gli articoli pubblicati più recentemente, e abbiamo tenuto conto del numero delle citazioni degli stessi in letteratura nonché dell'autorevolezza della rivista su cui sono stati pubblicati. Abbiamo usato PubMed come database di ricerca, inserendo parole chiave quali "gravidanza e disturbo depressivo maggiore", "rischi teratogeni antidepressivi".

EFFETTI TERATOGENI DEGLI ANTIDEPRESSIVI

Sebbene non esistano dati certi a riguardo, sembra che il tipo di effetti indesiderati in neonati che sono stati esposti a psicofarmaci durante la gestazione (sia per quanto riguarda il rischio teratogeno sia la tossicità neonatale) dipenda dalle caratteristiche farmacologiche dei diversi composti. Generalmente effetti più rilevanti e significativi si riscontrano nei casi di donne trattate con dosi elevate di antidepressivi e per diverse settimane prima del parto⁵.

I dati più recenti riguardo l'induzione di malformazioni maggiori con l'uso di antidepressivi sembrano essere comunque rassicuranti⁶.

Uno studio effettuato su 209 bambini esposti ad antidepressivi triciclici (66 amitriptilina, 49 imipramina, 36 doxepina, 33 nortriptilina, 22 desipramina) e 185 a SSRI (129 fluoxetina, 32 sertralina, 28 paroxetina) ha valutato gli effetti teratogeni e sulla crescita del neonato; in particolare, il gruppo degli esposti a triciclici non ha mostrato differenze significative rispetto ai non esposti per quanto riguarda l'indice di Apgar, il peso alla nascita e la circonferenza cranica che risultano nella norma anche al 2° anno di età. Gli stessi indici nel gruppo degli esposti a SSRI sono risultati invece sensibilmente più bassi, con particolare significatività sul peso risultato inferiore alla media anche al 2° e 4° mese dopo la nascita con ripresa dei valori medi intorno al 6° mese, dato che sembra essere associato alla prematurità (il 10% meno di 36 settimane). Sia gli esposti a triciclici sia quelli esposti a SSRI non hanno mostrato tuttavia differenze significative rispetto ai controlli su malformazioni maggiori, minori, altre malformazioni specifiche, ritardo nello sviluppo o altri disturbi di tipo neurologico.

In realtà, le evidenze sul rischio di malformazioni minori indotto da triciclici sono tuttora controverse e non significa-

tive, mentre emergono dati riguardo un aumento dell'incidenza di parto pretermine (<37 settimane), di ridotto peso alla nascita (<2500 g), maggiori difficoltà respiratorie alla nascita, basso peso alla nascita, ipoglicemia e convulsioni presumibilmente dovute sia a un effetto diretto dei farmaci sia alla loro brusca sospensione⁵.

Altri dati hanno mostrato come in oltre il 30% dei neonati esposti a SSRI e SNRI (serotonin norepinephrine reuptake inhibitors) si sia verificata una sindrome astinenziale con pianto frequente, disturbi del sonno, tremori, ipertonicità o mioclono, tachipnea, disturbi gastrointestinali, che si sono tuttavia risolti spontaneamente nel 70% dei casi circa, entro 3-5 giorni dalla nascita; i sintomi di tipo simil-astinenziale sembrano essere presenti in modo maggiore con l'utilizzo di venlafaxina^{7,8}.

La tossicità di questi farmaci sul neonato è data prevalentemente da effetti anticolinergici, come ritenzione urinaria e ostruzione intestinale, mentre ad alte dosi di TCA è possibile la comparsa di sindrome simile a quella presente con SSRI, in particolar modo con clomipramina con irritabilità, tremori e difficoltà nell'addormentamento e nella nutrizione; tra i triciclici, la desipramina ha un buon profilo di tollerabilità per la minore attività anticolinergica e quindi minore rischio di ipotensione ortostatica⁹.

In altri studi è stata invece evidenziata una maggiore tendenza per i triciclici a indurre iperglicemia alla nascita e in modo significativamente superiore agli SSRI.

Ancora superiore per i triciclici sembra essere la tendenza sia a indurre crisi convulsive che a determinare depressione respiratoria, ma tali risultati sono in contrasto e non sono stati confermati da altri studi.

Attualmente, in molti Paesi gli antidepressivi triciclici sono ancora la prima scelta nel trattamento del disturbo depressivo in gravidanza^{10,11}.

PASSAGGIO PLACENTARE DEI FARMACI ANTIDEPRESSIVI E SINDROME DA SOSPENSIONE

È ben dimostrato come gli antidepressivi siano capaci di attraversare la placenta e di essere presenti nel sangue fetale. La concentrazione del farmaco nel feto sembra però dipendere anche da fattori aggiuntivi alla concentrazione nel sangue materno, come il genotipo fetale per il metabolismo del farmaco o le proteine trasportatrici presenti nella placenta. A tale riguardo, un recente studio ha valutato il passaggio nella placenta e gli effetti comportamentali in neonati esposti a citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina o venlafaxina, confrontandoli con controlli. È stato evidenziato sia un consistente passaggio placentare per gli SSRI e per gli SNRI, sia lo sviluppo di alterazioni comportamentali nel primo periodo dopo il parto¹². In particolare, nello stesso studio è emerso che i farmaci citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina e i loro metaboliti sono capaci di attraversare la placenta in maniera significativa (rapporto cordone/madre tra 0,7-0,86), mentre molto basse sono risultate le concentrazioni di paroxetina e sertralina a livello del cordone ombelicale rispetto alle concentrazioni plasmatiche della madre; valori sempre elevati sono stati rilevati per la venlafaxina e il suo metabolita (0,72-1,08). Per tutto il gruppo di SSRI, la concentrazione nel feto è risultata più bassa, tra il 12-65% (venlafaxina circa 70%), rispetto alla concentrazione della madre.

Per quanto riguarda la sindrome da astinenza del neonato, caratterizzata da agitazione irritabilità, inappetenza e modificazioni neurocognitive, osservata nei bambini esposti a SSRI, pare sia un effetto tossico della serotonina, simile a quello osservato nella sindrome serotoninergica dell'adulto, per cui è stato proposto il termine di "sindrome da discontinuazione da serotonina".

In uno studio del 2004 è emerso che il passaggio di SSRI, di SNRI e dei loro metaboliti attraverso la placenta avviene in modo lineare e in proporzione alla concentrazione di farmaco nel sangue materno, con l'eccezione della sertralina, che risulta essere più bassa, e del metabolita della venlafaxina, che risulta invece più alto.

In generale, sembra che circa i due terzi delle donne in terapia con SSRI necessitino di modificazioni dei dosaggi per mantenere i livelli plasmatici terapeutici compresi tra il 57% e l'83%, a causa dei cambiamenti nel volume di distribuzione, del metabolismo epatico, del legame proteico, e dell'assorbimento gastrointestinale. Modificazioni farmacocinetiche in gravidanza possono infatti determinare livelli ematici del farmaco più bassi, con conseguenti implicazioni cliniche. I dati presenti in letteratura dimostrano che il metabolismo di TCA e SSRI aumenta in particolare durante gli ultimi mesi di gravidanza¹³.

EFFETTI A LUNGO TERMINE DEGLI ANTIDEPRESSIVI

Alcuni studi hanno evidenziato alterazioni nello sviluppo e nel controllo motorio nel bambino con l'utilizzo di SSRI durante la gravidanza, mentre non sono emersi significativi dati riguardo alterazioni del QI e del linguaggio. Tuttavia, rimane tuttora aperta la questione relativa alla possibilità che l'esposizione fetale agli psicofarmaci (e ad altri farmaci con azione sul sistema nervoso centrale) possa determinare nell'infanzia e nell'adolescenza alterazioni neuropsicologiche e comportamentali. I pochi studi di follow-up finora pubblicati hanno fornito risultati rassicuranti che devono comunque essere considerati del tutto preliminari. D'altra parte si tratta di un tipo di rischio difficilmente valutabile, non solo relativamente agli psicofarmaci, ma per tutti i farmaci capaci di indurre alterazioni dell'embriogenesi (antibiotici, cortisonici, insulina, antinfiammatori, ecc.); la maggiore difficoltà è verosimilmente rappresentata dal fatto che questo tipo di alterazioni potrebbe essere indotto anche da una serie di fattori difficilmente controllabili negli studi di coorte o retrospettivi¹⁴.

Alcune valutazioni neurocognitive effettuate al terzo giorno dalla nascita hanno mostrato una significativa differenza per quanto riguarda i cluster dell'adattamento all'età gestazionale, con particolare diminuzione nei punteggi riguardanti i cluster relativi all'attività motoria e al sistema nervoso autonomo¹².

Al fine di escludere l'influenza sullo sviluppo neurocognitivo di una depressione maggiore o di sintomi depressivi insorti in corso di gravidanza, uno studio del 2003 ha confrontato le capacità psicomotorie tra i 6 e i 40 mesi di un gruppo di 31 bambini esposti agli SSRI (sertralina, paroxetina, fluvoxamina e fluoxetina) con quello di 13 bambini di madri depresse non trattate¹⁵. Nel corso del follow-up si è evidenziato come a un analogo sviluppo mentale si associasse, in realtà, una differenza relativa allo sviluppo e al controllo motorio, che negli esposti appariva leggermente ritardato.

Inoltre, una ridotta risposta al dolore e un'aumentata modulazione cardiaca parasimpatica in risposta a eventi patogeni sono state suggerite da alcuni autori come correlate all'esposizione in utero agli SSRI^{16,17}.

Nella Tabella 1 sono elencate le categorie di rischio teratogenico di alcuni antidepressivi.

Citalopram

Viene metabolizzato tramite una n-demetilazione dai citocromi CYP2C19 (37%), 3A4 (34%) e 2D6 (28%). Durante la gravidanza il 2C19 diminuisce del 50% mentre gli altri due tendono ad aumentare, con conseguente diminuzione delle concentrazioni ematiche del farmaco, con picco più basso nel terzo trimestre. Questa caratteristica cinetica può rendere necessaria una modificazione e/o aggiustamento posologico del farmaco durante la gravidanza se ci dovesse essere un peggioramento del quadro clinico¹⁸.

Tabella 1. Le categorie di rischio teratogenico di alcuni antidepressivi appartenenti alle classi SSRI e SNRI (Food and Drug Administration - FDA)

Farmaco	FDA
Fluoxetina	C
Sertalina	C
Paroxetina	D
Fluvoxamina	C
Citalopram	C
Escitalopram	C
Venlafaxina	C
Mirtazapina	C
Duloxetina	C
Reboxetina	-

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

Benefici e potenziali rischi dell'utilizzo di antidepressivi in gravidanza: una revisione della letteratura

Il citalopram è capace di attraversare facilmente la placenta e si ritrova in concentrazioni maggiori a livello del cordone ombelicale rispetto a sertralina e paroxetina¹².

Secondo un recente studio comunque sembrerebbe possibile utilizzare il citalopram nel trattamento della depressione in donne in gravidanza e durante l'allattamento senza recare danni nel feto e nel neonato¹⁹.

Tali risultati, tuttavia, sono in contrasto con quanto evidenziato in altri studi effettuati nel 2011, in cui l'uso del citalopram viene associato con difetti del tubo neurale²⁰ e con un aumentato rischio di reflusso vescico-ureterale²¹.

L'uso del citalopram in gravidanza non è stato associato alla comparsa di difetti congeniti cardiaci²².

Escitalopram

Si sa poco sul potenziale rischio di indurre malformazioni maggiori e complicanze perinatali con l'uso di escitalopram in gravidanza. Le evidenze finora disponibili sembrano suggerire che l'escitalopram, come altri SSRI, possa essere considerato sicuro durante la gravidanza, soprattutto per il rischio di malformazioni maggiori, in quanto l'incidenza di questi eventi avversi è sostanzialmente nella gamma di quelli riportati in donne non esposte¹⁹⁻²³; tuttavia, esso sembra essere associato a un aumento del rischio di alcune complicanze perinatali, in particolare basso peso alla nascita, parto pretermine e aborto spontaneo, rischi peraltro documentati anche nelle gravide depresse non trattate²³⁻²⁴.

Nella pratica clinica, pertanto, l'impiego di escitalopram in gravidanza dovrebbe essere riservato alle donne che hanno già risposto a questo farmaco e a quelle eutimiche che stanno effettuando una terapia di mantenimento prima della gravidanza.

Sertralina

È un farmaco utilizzato ampiamente in gravidanza, risultando il più prescritto²⁵. La sertralina è metabolizzata dai citocromi 2D6 (35%), 2C9(29%), 2B6(14%), 2C19(13%), 3A4(9%) e subisce modificazioni nella cinetica durante la gravidanza con netta diminuzione durante il terzo trimestre^{18,26}.

È stato osservato che questa molecola ha la minore concentrazione a livello del cordone ombelicale rispetto a tutti gli altri SSRI⁹.

I dati presenti in letteratura sono contrastanti. Alcuni autori sottolineano il fatto che la sertralina possa essere prescritta come terapia antidepressiva in donne gravide e in donne che allattano senza rischi di conseguenze dannose per il feto¹⁹.

In un recente studio, tuttavia, sono state seguite 123.405 gravidanze, da cui sono nati 3764 bambini da 3703 donne a cui era stato somministrato un SSRI durante la gravidanza. I dati ottenuti suggeriscono che le gravidanze esposte a SSRI hanno un maggiore rischio di difetti cardiovascolari e parto pretermine. In particolar modo, la sertralina sembra influire in maniera più negativa sul peso alla nascita e sul parto, rispetto a paroxetina, citalopram e fluoxetina²¹.

In uno studio del 2010 fatto su un campione di 2000 donne gravide che facevano uso di SSRI dall'inizio della gravi-

danza, è stato dimostrato un aumento di 1,7 volte del rischio di malformazioni congenite cardiache. Difetti cardiaci settali sono state le malformazioni più frequentemente registrate fra i neonati di donne che hanno fatto uso di sertralina²⁷; tuttavia, altri studi hanno mostrato che la prevalenza di difetto del setto cardiaco, benché aumentata rispetto alla popolazione generale, rimane bassa (0,9% contro lo 0,5% rispettivamente), ma tende ad aumentare notevolmente se vengono utilizzati più di un SSRI contemporaneamente (2,1%) o dall'uso concomitante di benzodiazepine²⁸.

Ulteriori studi presenti in letteratura non hanno riscontrato alcuna associazione tra terapia con sertralina (così come gli altri SSRI, tranne la paroxetina) e aumentato rischio di malformazioni cardiache²². Per esempio, uno studio del 2014 non ha evidenziato una correlazione significativa tra difetti del setto cardiaco e uso di sertralina durante il primo trimestre di gravidanza²⁹.

Fluoxetina

Il metabolismo di questo antidepressivo è a carico del citocromo P450; in particolare, viene trasformato nel principale metabolita attivo, norfluoxetina, dal CYP2D6 a livello del fegato. Sicuramente è la molecola più studiata tra gli SSRI e, attualmente, non ci sono evidenze riguardo l'incidenza di malformazioni maggiori, mentre ci sono evidenze da molti studi osservazionali o meta-analisi tra assunzione di farmaco nel primo e secondo trimestre e insorgenza di anomalie minori¹⁹.

Insieme al citalopram, risulta essere la molecola con maggiore concentrazione in rapporto a quella plasmatica della madre a livello del cordone ombelicale⁹.

L'esposizione del feto a fluoxetina nel terzo trimestre è stata associata con aumento del tasso di prematurità, minore peso alla nascita, malformazioni minori, difficoltà respiratoria con cianosi¹, difetti del setto atriale^{28,30}, sindrome da sospensione.

Uno studio retrospettivo di coorte basato su registri nazionali (N=635, 583; esposti a SSRI durante il primo trimestre=6,976) ha studiato gli effetti di paroxetina, citalopram e fluoxetina nei feti esposti. La fluoxetina è stata associata a un aumentato rischio di difetti settali ventricolari isolati. Gli autori ritengono che, anche se il rischio assoluto per questa malformazione è basso, sarebbe meglio non considerare la fluoxetina come prima scelta in donne gravide nei primi tre mesi di gravidanza²⁰.

La fluoxetina, come del resto anche altri SSRI assunti nelle fasi tardive della gravidanza, può indurre nel neonato la sindrome da ridotta adattabilità neonatale, con irrequietezza, tachipnea, stress respiratorio, irritabilità, letargia, tremori³¹. Tuttavia, anche nel caso della fluoxetina, tali effetti sembrano essere transitori^{32,33}.

Paroxetina

Numerosi studi sembrano associare l'uso di paroxetina a malformazioni, soprattutto cardiache, nei feti esposti durante il primo trimestre di gravidanza; tuttavia, sembrerebbe esistere una discrepanza tra i risultati provenienti da studi diversi.

Nel 2010 è stata riscontrata l'associazione dell'uso di paroxetina in donne gravide con un incremento statisticamente significativo di malformazioni cardiache fetali rappresentate principalmente da difetti settali. Tali risultati hanno confermato quanto già emerso da ricerche precedentemente effettuate dai suddetti autori, secondo le quali la paroxetina è l'unico inibitore selettivo del reuptake della serotonina a essere coinvolto nell'insorgenza di malformazioni.

Un ulteriore dato emerso da questa ricerca è rappresentato dall'associazione che sembrerebbe esistere tra l'esposizione a paroxetina e un aumentato rischio di ipospadia²². Al contrario, studi recenti sembrano più incoraggianti: uno studio del giugno 2014 non mostra una correlazione significativa tra utilizzo di paroxetina durante il primo trimestre di gravidanza e malformazioni cardiache, in particolare a carico del ventricolo destro²⁹.

Altri studi hanno invece mostrato, confrontando i risultati dell'uso di paroxetina in gravidanza con quello degli altri SSRI, una maggiore incidenza con l'utilizzo di paroxetina di difetti del setto cardiaco, parto pretermine, basso peso alla nascita, distress respiratorio e convulsioni^{10,34,20}. Da studi recenti emerge, inoltre, che l'uso della paroxetina in gravidanza sia associato a un aumentato rischio di aborto spontaneo, come dimostrano i dati derivanti da uno studio canadese del 2010 che, utilizzando il Quebec Pregnancy Registry, ha preso in esame 5214 donne con aborto spontaneo clinicamente accertato. Da questo studio sembra, inoltre, emergere la possibilità di una relazione dose-risposta, dal momento che il rischio di aborto spontaneo aumentava all'aumentare della dose³⁵.

Diversi studi in passato avevano suggerito che l'assunzione di tale farmaco, soprattutto negli ultimi mesi di gravidanza, provocava nel neonato sintomi transitori e caratteristici comprendenti irritabilità, tremori, irrequietezza, tachipnea, stress respiratorio, letargia e raramente convulsioni; tali sintomi si manifestavano anche in caso di sospensione del farmaco³⁶.

Fluvoxamina

Rispetto agli altri SSRI, sulla fluvoxamina è disponibile una quantità minore di dati. Un case report con utilizzo durante tutta la gravidanza di fluvoxamina a 200 mg/die non riporta alterazioni né tossicità nel neonato³⁷.

Anche da uno studio del 2012 emerge che l'utilizzo di questo farmaco in gravidanza e durante l'allattamento non sia associato a rischi specifici¹⁹.

Questo farmaco, tuttavia, attraversa più facilmente la placenta e si ritrova in concentrazioni maggiori a livello del cordone ombelicale rispetto a sertralina e paroxetina¹².

Venlafaxina

La venlafaxina, così come la paroxetina, è stata associata a un aumentato rischio di aborto spontaneo³⁸. Tale rischio è tanto maggiore quanto più alta è la dose somministrata, con chiara relazione dose-risposta³⁵.

Tuttavia, l'esposizione a venlafaxina durante la gravidanza non sembrerebbe esporre a un maggior rischio di malfor-

mazioni³⁹, mentre sono riportati numerosi altri effetti collaterali.

Un case report ha segnalato la presenza di enterocolite necrotizzante in parto gemellare pretermine ipotizzando una possibile correlazione con l'attività di inibizione del reuptake della noradrenalina e della venlafaxina che determinerebbe vasocostrizione a livello intestinale provocando ischemia e successivamente necrosi⁴⁰.

In particolare, la venlafaxina sembra associata a effetti perinatali con sindrome da sospensione, determinando un quadro clinico simile a quello della sindrome da ridotto adattamento neonatale.

Grazie a uno studio del 2009, infatti, è stato possibile notare come i sintomi neonatali comparissero in corrispondenza con la diminuzione della concentrazione del farmaco. Per primi comparivano i sintomi respiratori e ciò sembrerebbe far parte dell'ampia gamma di problemi respiratori riportati da neonati esposti a SSRI durante la gravidanza. Tuttavia, l'aspetto più tipico è rappresentato proprio dalla comparsa dei sintomi al diminuire delle concentrazioni di venlafaxina, dato che supporta l'ipotesi della sindrome da sospensione. Gli autori raccomandano ulteriori indagini sull'argomento per confermare questi risultati⁴¹.

Duloxetina

A oggi non sono presenti in letteratura dati significativi riguardanti l'utilizzo di duloxetina in gravidanza. Uno studio pubblicato nel 2013, condotto su un campione di 400 donne in gravidanza che hanno fatto uso di duloxetina, ha riportato una frequenza di malformazioni nei neonati pari a quella della popolazione generale⁴². Un case report del 2009 giunge agli stessi risultati, analizzando gli effetti del trattamento con duloxetina nella seconda parte della gestazione e durante l'allattamento: il neonato non riportava alla nascita, e nei primi 32 giorni di vita, alcuna anomalia né alcun effetto avverso dopo l'esposizione alla duloxetina; mancano tuttavia evidenze circa gli effetti del farmaco a lungo termine⁴³.

La duloxetina passa in quantità ridotta attraverso il cordone ombelicale e si ritrova in basse concentrazioni nel siero del neonato: uno studio ha calcolato il rapporto tra la concentrazione del farmaco a livello del cordone ombelicale e quella del siero materno (C/M=0,12); anche la concentrazione di farmaco nel latte materno di donne trattate con duloxetina è risultata inferiore rispetto alla quantità di farmaco riscontrata nella maggior parte delle donne trattate con altri antidepressivi⁴⁴.

Nel complesso, quindi, sebbene siano necessari ulteriori approfondimenti in tale direzione, la duloxetina sembra essere sicura per il neonato, sia durante la gravidanza sia nel periodo dell'allattamento, e potrebbe essere utilizzata in pazienti che non hanno risposto adeguatamente al trattamento con altri antidepressivi.

Mirtazapina

Al momento i dati disponibili riguardanti il suo utilizzo in gravidanza sono insoddisfacenti, ma sembrerebbe che questo farmaco sia caratterizzato da un minor numero di effetti col-

Benefici e potenziali rischi dell'utilizzo di antidepressivi in gravidanza: una revisione della letteratura

lateralmente rispetto agli SSRI. Dai dati attualmente disponibili, la mirtazapina non induce aumento del rischio di malformazioni maggiori⁴⁵ mentre è stato rilevato un significativo aumento del tasso di parto pretermine, sovrapponibile tuttavia agli antidepressivi SSRI⁴⁶.

L'antagonismo della mirtazapina a livello dei recettori alfa-2 può influenzare la termoregolazione con potenziale capacità di indurre ipotermia nel neonato: in un case report, due gemelli nati da madre che aveva assunto il farmaco durante tutta la gravidanza hanno presentato ipotermia fino al decimo giorno di vita⁴⁷.

In ogni modo, secondo quanto emerge dai risultati dei test e dai casi pubblicati in letteratura, sembra che la mirtazapina sia relativamente sicura anche quando utilizzata in donne gravide, essendo finora stato dimostrato un rischio di aborto spontaneo solo lievemente aumentato⁴⁸.

Bupropione

È stato dimostrato il passaggio placentare di bupropione in percentuale attorno a 20 +/- 6% della quantità presente nel circolo ematico della madre⁴⁹.

Non sono ancora disponibili dati certi sull'influenza che questo farmaco ha sul feto, e in letteratura sono presenti risultati contrastanti. Alcuni studi, tra cui uno effettuato su 136 donne esposte a bupropione nel primo trimestre, non mostrano l'esistenza di una correlazione tra uso del bupropione in gravidanza e aumento del rischio di malformazioni maggiori, né una maggiore prevalenza di aborto spontaneo rispetto agli altri SSRI⁵⁰. Al contrario, dai dati provenienti da uno studio effettuato su 517 donne esposte a bupropione al primo trimestre, è emerso un rischio di malformazioni maggiori del 3,9%; anche uno studio del 2010 ha evidenziato un'associazione tra l'uso di bupropione nelle prime fasi della gravidanza e la comparsa di malformazioni, in particolare di difetti cardiaci del tratto di efflusso sinistro.

Quando, invece, l'esposizione a bupropione si verifica nel secondo trimestre vi è un notevole incremento del rischio di ADHD (attention-deficit/hyperactivity disorder) nel bambino, rischio che non sembra invece far seguito all'esposizione a SSRI⁵¹.

Inoltre, l'utilizzo del bupropione, soprattutto nell'ultima parte della gravidanza, sembra correlato talvolta con insorgenza di sindrome da sospensione nel neonato con comparsa di ipereccitabilità, mioclono, convulsioni e suzione difficoltosa⁵².

L'esposizione fetale e neonatale al bupropione sembrerebbe, inoltre, essere associata ad alterazioni nello sviluppo puberale della prole, secondo meccanismi ancora non ben individuati⁵³.

Tuttavia, la scarsità di elementi a disposizione evidenzia la necessità di maggiori ricerche riguardanti l'uso del bupropione in gravidanza.

Antidepressivi triciclici

Gli antidepressivi triciclici (TCA) sono utilizzati da più di quarant'anni e fino a qualche anno fa non si trovavano in letteratura evidenze di correlazione significativa tra il loro uso

e l'aumento del rischio di malformazioni maggiori, né per conseguenze a lungo termine in QI, linguaggio o alterazioni comportamentali.

Studi più recenti puntualizzano come, in realtà, anche questa classe di farmaci sia gravata da numerosi effetti avversi sui feti esposti e indicano la necessità di continuare le ricerche in materia.

Per esempio, il trattamento con antidepressivi triciclici in gravidanza sembra essere associato a un aumento delle difficoltà nel parto, dei parti cesarei e pretermine²². I TCA sono stati inoltre associati all'insorgenza di complicanze neonatali e all'aumento del rischio di malformazioni congenite, mostrando rischi più elevati rispetto agli altri antidepressivi.

Uno studio del 2012^{54,55} ha messo in relazione l'uso di TCA durante il primo trimestre di gravidanza con anomalie nello sviluppo del sistema nervoso enterico, deputato a regolare in maniera autonoma le funzioni digestive, partendo dall'ipotesi che essi siano in grado non solo di bloccare il trasportatore per la serotonina (SERT), ma anche quello della norepinefrina (NET), che è importante per lo sviluppo dei neuroni a questo livello.

Partendo dall'ipotesi che gli antidepressivi triciclici possano alterare lo sviluppo del *rhythm generator* respiratorio e la formazione del surfattante essenziale per la piena maturazione polmonare, altro possibile effetto collaterale dei TCA nei bambini esposti potrebbe essere a carico dell'apparato respiratorio, e proprio questa ipotesi è stata analizzata dallo studio di Ter Horst et al.⁵⁶, in cui viene mostrata un'associazione, peraltro ispirata da studi precedenti, tra l'uso di antidepressivi in gravidanza (TCA e SSRI) e l'insorgenza di disturbi polmonari come l'asma nel bambino; tuttavia, tale associazione sembra essere più significativa con l'utilizzo degli SSRI piuttosto che con i TCA.

Sembra, invece, che le conseguenze perinatali, transitorie, dell'assunzione di antidepressivi si verifichino anche con i TCA quando assunti negli ultimi mesi di gravidanza. È stato infatti rilevato un aumentato rischio di parto pretermine, basso peso alla nascita, distress respiratorio, basso indice di APGAR, ipoglicemia e convulsioni, senza tuttavia conseguenze a lungo termine nello sviluppo neurocomportamentale, mentre non emerge un rischio aumentato di malformazioni congenite³⁹.

Infine, conducendo uno studio su 69.448 donne incinte affette da depressione, è stato riscontrato un significativo aumento del rischio di eclampsia, in particolar modo nelle pazienti che facevano uso di SSRI e TCA; tuttavia, tali risultati potrebbero essere legati anche a dei peggioramenti della depressione⁵⁷.

Sempre riguardo l'utilizzo di triciclici in gravidanza ci sono evidenze da studi effettuati alcuni anni fa che per il mantenimento dei valori plasmatici richiesti è necessario un aumento di dosaggio di circa 1,6 volte rispetto alle donne non in gravidanza⁵⁸.

Clomipramina

Questa molecola è stata associata con rischio più elevato rispetto agli altri triciclici di sindrome da sospensione nel neonato e di avere maggiore effetto teratogeno, rendendola attualmente sconsigliata nel trattamento della depressione in gravidanza^{59,60}.

Un case report ha anche segnalato un caso di epilessia in un neonato la cui madre aveva assunto durante la gravidanza 100 mg/die di clomipramina⁶¹.

Imipramina e amitriptilina

Questi farmaci sono stati ritenuti da molti autori come i preferibili tra i triciclici per il trattamento della depressione durante la gravidanza⁵².

CONCLUSIONI

La gravidanza è considerata un periodo ad alto rischio per lo sviluppo di un disturbo depressivo nelle donne, in particolare in quelle affette da un preesistente disturbo affettivo, e la decisione di intraprendere un trattamento farmacologico durante la gestazione e il *post partum* rappresenta spesso un momento cruciale per il clinico. L'uso in gravidanza di antidepressivi potrebbe, infatti, essere responsabile di malformazioni congenite (rischio teratogeno) e di tossicità neonatale, soprattutto relativa a sintomi da sospensione e a disturbi neurocomportamentali a lungo termine. D'altro canto, anche un disturbo depressivo non trattato può essere causa di problematiche tutt'altro che irrilevanti in gravidanza sia per la madre sia per il feto.

Sebbene le evidenze presenti in letteratura sul rapporto tra disturbi psichici ed esito perinatale non risultino sempre univoche, sembra infatti che il mancato trattamento di disturbi psichici e in particolare di quadri affettivi in gravidanza, attraverso un incremento dei valori di cortisolo, possa comportare un aumentato rischio di complicanze ostetriche (aborti spontanei, travaglio precoce, basso peso alla nascita e basso indice di Apgar) e alterazioni dello sviluppo fetale e neonatale (ritardo nella crescita, alterazioni neurologiche tra cui ipotonia e alterazione dei movimenti, disturbi neuropsicologici e comportamentali)⁶². Anche l'improvvisa sospensione di antidepressivi durante una gravidanza in donne già in trattamento farmacologico potrebbe, d'altra parte, esporre la donna al rischio di ricadute depressive (fino al 70%), con conseguente scarsa adesione ai controlli ginecologici, alterazione dello stile di vita (per es., fumo, alcol, uso di sostanze e dieta inadeguata), aumentato rischio di depressione *post partum* e di comportamenti autolesivi⁵.

In realtà, la revisione degli studi di farmacovigilanza indica che gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, considerati al momento gli antidepressivi di scelta nel trattamento della depressione e dei gravi disturbi d'ansia in gravidanza, hanno un rischio teratogenico sostanzialmente sovrapponibile a quello dei controlli non esposti⁶³. Per gli altri antidepressivi (triciclici, mirtazapina, venlafaxina, escitalopram, duloxetina) le evidenze sul livello di rischio, benché sostanzialmente rassicuranti, sono ancora numericamente poco consistenti e necessitano di essere chiarite da ulteriori studi di farmacovigilanza.

Alla luce dei rischi associati all'impiego di un farmaco antidepressivo in gravidanza, è essenziale che il clinico compia una valutazione corretta del rapporto rischio/beneficio di una eventuale terapia psicofarmacologica. In effetti, il mancato trattamento di disturbi affettivi e ansiosi in gravidanza è stato associato a un'aumentata incidenza di aborto sponta-

neo, a un'alterata funzione placentare, ad alterazioni nell'attività e nello sviluppo fetale, a parto pretermine, basso peso alla nascita e basso indice di Apgar. Appare dunque indispensabile che le diverse figure che si occupano del problema (medico di medicina generale, ginecologo e psichiatra) siano in grado di effettuare un precoce riconoscimento dello stato psicopatologico e una successiva valutazione dei diversi trattamenti disponibili prima di decidere il trattamento più adeguato al singolo caso.

Nonostante l'importanza dell'argomento, a oggi non esistono linee-guida per il trattamento della depressione in gravidanza, ma solo raccomandazioni (anche perché, ovviamente, non è etico effettuare sperimentazioni randomizzate su donne incinte).

Pertanto, lo scopo di questo lavoro è stato proprio quello di essere di aiuto al clinico nella valutazione del rapporto rischio/beneficio nel trattamento di queste pazienti, fermo restando che poi ogni singolo caso deve essere valutato in base al buon senso del medico.

Dal punto di vista clinico, è utile fare riferimento ad alcuni principi e raccomandazioni generali nelle donne in gravidanza, per le quali si deve valutare l'introduzione di una terapia antidepressiva o per le quali si renda necessario il proseguimento di un trattamento farmacologico già in atto:

- innanzitutto, valutare caso per caso la reale necessità di intraprendere un trattamento farmacologico: generalmente è preferibile utilizzare, in caso di sintomatologia di intensità lieve/moderata, strategie non farmacologiche di provata efficacia, tra le quali la psicoterapia cognitivo-comportamentale o interpersonale, o terapie alternative quale, per es., la light therapy;
- quando il trattamento farmacologico è necessario, come nel caso di una paziente con un disturbo grave o di pazienti con una storia di gravi pregressi disturbi affettivi, gli SSRI sono da considerare i farmaci di prima scelta. In questo caso è buona norma utilizzare composti di cui sia ben noto il rischio di teratogenesi e tossicità neonatale, evitando gli antidepressivi con casistiche rassicuranti, ma numericamente poco significative;
- questi composti dovrebbero essere usati alla minima dose efficace ed eventualmente frazionati nel corso della giornata per evitare nel feto picchi di assorbimento troppo elevati di farmaco;
- quando possibile, non andrebbero utilizzate terapie in associazione, poiché potrebbero determinare un ulteriore aumento del rischio fetale;
- per evitare fenomeni di tossicità neonatale, è buona norma ridurre gradualmente, fino a sospendere, la terapia farmacologica in prossimità del parto, in modo da ridurre al minimo i fenomeni di tossicità neonatale, in particolare sintomi da sospensione.
- controllare attraverso un regolare monitoraggio strumentale (ecocardiogramma, ecografia con ultrasuoni ad alta risoluzione, ecc.) lo sviluppo fetale durante la gestazione.

In conclusione, nonostante la mancanza di linee-guida per il trattamento dei disturbi depressivi in gravidanza, in letteratura sono oggi disponibili informazioni clinicamente rilevanti che rendono la valutazione del rapporto rischio/beneficio del trattamento antidepressivo in gravidanza meno approssimativo e più razionale rispetto al passato.

Benefici e potenziali rischi dell'utilizzo di antidepressivi in gravidanza: una revisione della letteratura

BIBLIOGRAFIA

1. Sackett JC, Weller RA, Weller EB. Selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy and possible neonatal complication. *Curr Psychiatry Rep* 2009; 11: 253-7.
2. Evans J, Eron J, Francomb H, et al. Cohort study of depressed mood during pregnancy and after childbirth. *BMJ* 2001; 323: 257-60.
3. Yonkers KA, Wisner KL, Stewart DE, et al. The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and American College of Obstetricians and Gynecologists. *Gen Hosp Psychiatry* 2009; 31: 403-13.
4. Gentile S. The safety of newer antidepressants in pregnancy and breastfeeding. *Drug Saf* 2005; 28: 137-52.
5. Bellantuono C, Migliarese G, Imperadore G. L'impiego dei farmaci antidepressivi in gravidanza. *Recenti Prog Med* 2006; 97: 94-107.
6. Einarson A, Choi J, Einarson TR, Koren G. Incidence of major malformations in infants following antidepressant exposure in pregnancy: result of a large prospective cohort study. *Can J Psychiatry* 2009; 54: 242-6.
7. Levinson-Castiel R, Merlob P, Linder N, Sirota L, Klinger G. Neonatal abstinence after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors in term infants. *Arch Pediatr Adolesc* 2006; 160: 173-6.
8. Ferreira E, Carceller AM, Agogué C, et al. Effects of serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine during pregnancy in term and preterm neonates. *Pediatrics* 2007; 119: 52-9.
9. Menon SJ. Psychotropic medication during pregnancy and lactation. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 277: 1-13.
10. Bengt Kallen MD. Neonate characteristics after maternal use of antidepressant in late pregnancy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 312-6.
11. Ter Horst PG, Smit JP. Antidepressant during pregnancy and lactation. *Tijdschr Psychiatr* 2009; 51: 307-14.
12. Rampono J, Simmer K, Ilett KF, et al. Placental transfer of SSRI and SNRI antidepressants and effects on the neonate. *Pharmacopsychiatry* 2009; 42: 95-100.
13. Klier CM, Mossaheb N, Saria A, Schloegelhofer M, Zernig G. Pharmacokinetics and elimination of quetiapine, venlafaxine, and trazodone during pregnancy and postpartum. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 720-2.
14. Bellantuono C, Imperadore G. Gli psicofarmaci in gravidanza e nell'allattamento. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2005.
15. Casper RC, Fleisher BE, Lee-Ancas JC, et al. Follow-up of children of depressed mothers exposed or not exposed to antidepressant drugs during pregnancy. *J Pediatr* 2003; 142: 402-8.
16. Oberlander TF, Eckstein Grunau R, Fitzgerald C, et al. Prolonged prenatal psychotropic medication exposure alters neonatal acute pain response. *Pediatr Res* 2002; 51: 443-53.
17. Oberlander TF, Misri S, Fitzgerald CE, Kostaras X, Rurak D, Riggs W. Pharmacologic factors associated with transient neonatal symptoms following prenatal psychotropic medication exposure. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 230-7.
18. Sit DK, Perel JM, Hessel JC. Changes in antidepressant metabolism and dosing across pregnancy and early postpartum. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 652-8.
19. Nielsen RE, Damkier P. Pharmacological treatment of unipolar depression during pregnancy and breast-feeding: a clinical overview. *Nord J Psychiatry* 2012; 66: 159-66.
20. Malm H, Artama M, Gissler M, Ritvanen A. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk for major congenital anomalies. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 111-20.
21. Colvin L, Slack-Smith L, Stanley FJ, Bower C. Dispensing patterns and pregnancy outcomes for women dispensed selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2011; 91: 142-52.
22. Reis M, Källén B. Delivery outcome after maternal use of antidepressant drugs in pregnancy: an update using Swedish data. *Psychol Med* 2010; 40: 1723-33.
23. Bellantuono C, Orsolini L, Bozzi F. The safety profile of escitalopram in pregnancy and breastfeeding. *Riv Psichiatr* 2013; 48: 407-14.
24. Bellantuono C, Bozzi F, Orsolini L, Catena-Dell'Osso M. The safety of escitalopram during pregnancy and breastfeeding: a comprehensive review. *Hum Psychopharmacol* 2012; 27: 534-9.
25. Wichman CL, Moore KM, Lang TR, St.Sauver JL, Heise RH, Watson WJ. Congenital heart disease associated with selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy. *Mayo Clin Proc* 2009; 84: 23-7.
26. Freeman MP, Nolan PE, Davis MF, et al. Pharmacokinetics of sertraline across pregnancy and postpartum. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 646-53.
27. Kornum JB, Nielsen RB, Pedersen L, Mortensen PB, Nørgaard M. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors during early pregnancy and risk of congenital malformations: updated analysis. *Clin Epidemiol* 2010; 9: 29-36.
28. Pedersen LH, Henriksen TB, Vestergaard M, Oslen J, Bech BH. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and congenital malformations: population based cohort study. *BMJ* 2009; 339: b3569.
29. Huybrechts KF, Palmsten K, Avorn J, et al. Antidepressant use in pregnancy and the risk of cardiac defects. *N Engl J Med* 2014; 370: 2397-407.
30. Kieler H, Artama M, Engeland A, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn: population based cohort study from the five Nordic countries. *BMJ* 2012; 344: d8012.
31. Chambers CD, Johnson KA, Dick LM, Felix RJ, Jones KL. Birth outcome in pregnant women taking fluoxetine. *N Engl J Med* 1996; 269: 2246-8.
32. Nulman I, Rovet J, Sewart DE, et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. *N Engl J Med* 1997; 336: 258-62.
33. Kulin A, Pastuszak A, Sage R, et al. Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors. *JAMA* 1998; 279: 609-10.
34. Gentile S, Bellantuono C. Selective serotonin reuptake inhibitor exposure during early pregnancy and the risk of fetal major malformations: focus on paroxetine. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 414-22.
35. Nakhai-Pour HR, Broy P, Bérard A. Use of antidepressants during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *CMAJ* 2010; 182: 1031-7.
36. Agut-Quijan T, Martinez-Nadal S, Elizari-Saco MJ, Sala-Castellví P, Vila-Cerén C, Raspall-Torrent F. Neonatal Withdrawal Syndrome to selective serotonin reuptake inhibitors: case report and literature review. *Rev Neurol* 2006; 42: 660-2.
37. Gentile S. Quetiapine-fluvoxamine combination during pregnancy and while breastfeeding. *Arch Womens Met Health* 2006; 9: 158-9.
38. Broy P, Bérard A. Gestational exposure to antidepressant and the risk of spontaneous abortion: a review. *Curr Drug Deliv* 2009; 7: 76-92.
39. Patel BN, Beste J, Blackwell JC. Antidepressant use during pregnancy. FPIN's clinical inquiries. *Am Fam Physician* 2011; 83: 1211-5.
40. Treichel M, Schwendener Scholl, Joeris A, Nelle M. Is there a

- correlation between venlafaxine therapy during pregnancy and a higher incidence of necrotizing enterocolitis? *World J Pediatr* 2009; 5: 65-7.
41. Boucher N, Koren G, Beaulac-Baillargeon L. Maternal use of venlafaxine near term: correlation between neonatal effects and plasma concentrations. *Ther Drug Monit* 2009; 31: 404-9.
 42. Hoog SL, Cheng Y, Elpers J, Dowsett SA. Duloxetine and pregnancy outcomes: safety surveillance findings. *Int J Med Sci* 2013; 10: 413-9.
 43. Briggs GG, Ambrose PJ, Ilett KF, Hackett LP, Nageotte MP, Padilla G. Use of duloxetine in pregnancy and lactation. *Ann Pharmacother* 2009; 43: 1898-902.
 44. Boyce PM, Hackett LP, Ilett KF. Duloxetine transfer across the placenta during pregnancy and into milk during lactation. *Arch Womens Ment Health* 2011; 14: 169-72.
 45. Way CM. Safety of newer antidepressants in pregnancy. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 546-52.
 46. Djulus J, Koren G, Einarson TR, et al. Exposure to mirtazapine during pregnancy: a prospective, comparative study of birth outcomes. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1280-4.
 47. Sokolover N, Merlob P. Neonatal recurrent prolonged hypothermia associated with maternal mirtazapine treatment during pregnancy. *Can J Clin Pharmacol* 2008; 15: e188-e190.
 48. Manakova E, Hubickova L, Kostalova J, Zemanova Z. Embryotoxicity of mirtazapine: a study using Chick Embryotoxicity Screening Test. *Neuro Endocrinol Lett* 2010; 31 (suppl 2): 8-10.
 49. Earhart AD, Patrikeeva S, Wang X, et al. Transplacental transfer and metabolism of bupropion. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 31: 1-10.
 50. Chun-Fai-Chan B, Koren G, Fayez I, et al. Pregnancy outcome of women exposed to bupropion during pregnancy: a prospective comparative study. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 932-6.
 51. Figueroa R. Use of antidepressants during pregnancy and risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in the offspring. *J Dev Behav Pediatr* 2010; 31: 641-8.
 52. Rubin P, Ramsay M. Prescribing in pregnancy. Oxford, UK: Blackwell Publishing, 2008.
 53. De Long N, Hyslop JR, Nicholson CJ, Morrison KM, Gerstein HC, Holloway AC. Postnatal metabolic and reproductive consequences of fetal and neonatal exposure to the smoking cessation drug bupropion. *Reprod Sci* 2013; 20: 1156-61.
 54. Nijenhuis CM, Horst PG, Berg LT, Wilffert B. Disturbed development of the enteric nervous system after in utero exposure of selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclic antidepressants. Part 1: Literature review. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 73: 16-26.
 55. Nijenhuis CM, ter Horst PG, van Rein N, Wilffert B, de Jong-van den Berg LT. Disturbed development of the enteric nervous system after in utero exposure of selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclic antidepressants. Part 2: Testing the hypotheses. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 73: 126-34.
 56. Ter Horst PG, Bos HJ, De Jong-Van de Berg LT, Wilffert B. In utero exposure to antidepressants and the use of drugs for pulmonary diseases in children. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69: 541-7.
 57. Palmsten K, Setoguchi S, Margulis AV, Patrick AR, Hernández-Díaz S. Elevated risk of preeclampsia in pregnant women with depression: depression or antidepressants? *Am J Epidemiol* 2012; 175: 988-97.
 58. Wisner KL, Perel JM, Wheeler SB. Tricyclic dose requirements across pregnancy. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1541-2.
 59. Tango R, Berney P, Schulz P. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in pregnancy. *Rev Med Suisse* 2006; 2: 981-5.
 60. Horst PG, van der Linde S, Smit JP, et al. Clomipramine concentration and withdrawal symptoms in 10 neonates. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 73: 295-302.
 61. Bloem BR, Lammers JC. Clomipramine withdrawal in newborns. *Arch Dis Child Neonatal Ad* 1999; 81: F77-F79.
 62. Diego MA, Field T, Hernandez-Reif M, Cullen C, Schanberg S, Kuhn C. Prepartum, postpartum, and chronic depression effects on newborns. *Psychiatry* 2004; 67: 63-80.
 63. Furu K, Kieler H, Haglund B, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine in early pregnancy and risk of birth defects: population based cohort study and sibling design. *BMJ* 2015; 350: h1798.