

FARMACI IN GRAVIDANZA

Nel momento in cui un trattamento farmacologico deve essere svolto in gravidanza si devono affrontare diverse problematiche.

Per molti farmaci **non si hanno informazioni dettagliati sulle possibili implicazioni che si hanno in gravidanza**, in quanto gli studi clinici che sono necessari per l'approvazione di un farmaco vengono fatti su popolazioni standard di pazienti, per questo le informazioni che si hanno sono estrapolati da conoscenze e osservazioni di tipo *epidemiologico*.

Il farmaco una volta entrato in terapia viene utilizzato su grande scala ed eventualmente su donne in gravidanza; eventualmente ci sono report che dimostrano eventuale problematiche che si associano all'uso di farmaci per la gestione di una patologia non del feto ma della gestante che può andare ad interferire con lo sviluppo e la maturazione del feto.

FDA (ente americano per l'approvazione dei farmaci) ha stabilito 5 categorie di rischio per il feto, definite con delle lettere

- I. **CATEGORIA A**; per questa categoria esistono studi controllati nelle donne che non hanno dimostrato un rischio per il feto nel primo trimestre (trimestre molto importante perché comporta anomalie marcate nello sviluppo) e non ci sono evidenze neanche nella fase successiva della gravidanza—> feto non dovrebbe essere alterato da assunzione del farmaco che ricade in questa categoria.
È la categoria più rara, in quanto non ci sono studi controllati
- II. **CATEGORIA B**; in questa sia gli studi animali preclinici da cui si estrapolano dati per la clinica o studi animali hanno mostrato problematiche che non sono state riscontrate a livello umano—> livello di sicurezza minore, si passa a crescente livello di attenzione che deve essere prestata al problema. Non ci sono studi ad hoc sulla donna—> si ritiene che farmaco possa essere sicuro o per quanto gli studi animali abbiano dimostrato delle problematiche negli studi controllati della donna queste non sono state riscontrate.
- III. **CATEGORIA C**; categoria in cui sia gli studi animali hanno mostrato alterazioni a livello fetale ma queste non sono state validate negli studi umani o comunque nella maggior parte dei casi nel caso di studi della donna non ci evidenze disponibili a supportare la sicurezza del farmaco nel corso della gravidanza
- IV. **CATEGORIA D**; categoria in cui ci sono evidenze di rischio per il feto anche se i benefici dell'utilizzo in gravidanza potrebbero essere superiori rispetto al potenziale rischio associato al farmaco.
È la categoria più difficile da gestire, in quanto se da un lato esiste l'evidenza che il farmaco possa determinare un certo rischio per il feto, dall'altra parte il mancato impiego del farmaco utilizzato per una patologia della gestante può esporre la donna a dei rischi e così anche il feto—> donna ha patologia importante da gestire; se questa non è gestita anche il feto viene esposto a rischio per mancata gestione della patologia stessa
- V. **CATEGORIA E**; categoria in cui studi clinici e precinici hanno dimostrato che esistono anomalie significative a livello fetale e che il rischio potenziale associato all'uso di uno specifico farmaco supera di gran lunga i possibili benefici determinati dall'utilizzo del farmaco
→ **Si passa da sicurezza sicura e poi gradualmente si ha rischio via via maggiore ma questo può essere controbilanciato da rischio di non assumere il farmaco per la madre—> per il feto**

La % di donne che assumono percentuale in gravidanza è incrementata in modo lento e progressivo dal 20% al 50% da metà degli anni 70 fino ai 2000—> % di donne che assumono più di 4 farmaci per una patologia importante—> grossa fetta popolazione

Esistono molte modifiche che avvengono durante la gravidanza e queste possono influenzare la terapia farmacologica; tutti i sistemi dell'organismo vengono influenzati dalla gravidanza, in primis tutti gli aspetti legati alla farmacocinetica e dinamica.

La alterazioni sono

- Aumento del volume plasmatico
- Aumento del flusso renale
- Aumento dell'output cardiaco
- Modifiche dell'attività degli enzimi metabolici
- Riduzione nel contenuto delle proteine plasmatiche → quota di farmaco libero maggiore
- Ritardo svuotamento gastrico
- Aumento del volume di distribuzione
- Aumento secrezione
- ➔ La terapia farmacologica in gravidanza va comunque ricalibrata per far fronte a queste modifiche per far sì che questa sia sicura e efficace, altrimenti si espone il feto a rischio senza beneficio

Attraverso la placenta possono permeare tutti i farmaci, eccezion fatta per l'eparina che essendo molto polare e avente un elevato PM non attraversa la barriera placentale.

I farmaci facilmente solubili, con elevato coefficiente di ripartizione penetrano per la placenta e raggiungono il feto → feto connesso con la madre, bisogna considerare questo problema.

Le conoscenze sono molto limitate a causa problematiche importanti che non si possono gestire facilmente → si può fornire un supporto farmacologico per patologie significative limitando al minimo la possibilità di danneggiare il feto, l'embrione o il neonato → NB si parla anche di alterazioni che si manifestano più tardivamente, quali comportamentali e funzionali che hanno un impatto sullo stato di salute del nuovo nato

➔ Approccio basato sul rapporto rischio-beneficio

Spesso gli effetti dei farmaci non si conoscono perché non si conoscono studi ad hoc per stabilire se il farmaco ha potenziale tossico, anche perché si parla di un periodo di 9 mesi; a seconda del periodo di gestazione il farmaco ha effetti diversi; può essere molto tossico in una determinata finestra temporale e assolutamente sicuro in un altro momento della gravidanza → gravidanza dal giorno 1 al fine della gravidanza ci sono molte differenze per l'impatto sul feto e sul nascituro.

Gli effetti sono molto diversi; si ha tossicità fetale seria con rischio di aborto, morte del feto fino a malformazioni e malfunzionamenti fetali.

Il problema è la scarsa conoscenza che si accentua nel momento in cui abbiamo farmaci innovativi, i quali generalmente sono quelli che in maniera più efficiente migliorano la condizione patologica ma in questo contesto è sconosciuto → difficile da gestire, gestire farmaci meno efficaci ma con tollerabilità conosciuta nel feto è più facile.

Anche la combinazione di farmaci è molto difficile da gestire dal punto di vista fetale

Types of drugs used in the study by pregnant clients

<ul style="list-style-type: none"> • Dietary supplements • Antiemetics • Antacids • Tranquilizers • Hypnotics • Antibiotics • Antihistamines 	<ul style="list-style-type: none"> • Analgesics • Diuretics • Etoh • CNS depressants • CNS stimulants
---	--

Drug levels in the fetus reached 50-100% of the maternal blood levels

Molte donne in gravidanza fanno uso di farmaci da banco che usano per diverse condizioni e possono essere pericolosi allo stesso modo di farmaci più impegnativi dal punto di vista del trattamento perché destinati a patologie più importanti.

Non si parla solo di patologie importanti in cui si ha reale impatto del trattamento farmacologico ma anche farmaci usati autonomamente → **automedicazione è fortemente sconsigliata in gravidanza**

Donne dovrebbero tenere un registro dei farmaci che assumono per avere una maggior mole di dati riguardo a interazioni di farmaci in gravidanza

- ➔ Se c'è traccia assunzione di un farmaco si hanno dati importanti che vanno ad aumentare la casistica e acquisire informazioni

In base al meccanismo d'azione dei farmaci si può ipotizzare l'azione che questo ha sul feto, ma il feto è in fase di sviluppo, e tutti i farmaci sono sviluppati su sistemi maturi—> questa è l'incognita che si associa al trattamento in gravidanza.

Tutto ciò che è negativo per la madre lo è anche per il feto; se la gestante soffre di una certa patologia necessariamente se questa non viene gestita avrà impatto negativo sul feto—> epilessia, diabete, malattie autoimmuni, malattie infettive—> ci sono condizioni che non possono prescindere dal trattamento e quindi bisogna calibrare al meglio la terapia.

L'incidenza di anomalie strutturali importanti alla nascita è circa del **6%**; di questa percentuale il 3% possono essere causati da farmaci o fattori ambientali (es. infezione).

Nel 50% le malformazioni sono evidenti alla nascita, nel restante 50% vengono scoperte in fasi avanzate della vita o post mortem e sono associate a patologie che si sviluppano durante la vita dell'individuo e trovano il punto di partenza in una malformazione generata da un evento in gestazione e rimane silente per tutta la vita—> ci sono poi difetti più lievi.

Per anomalie funzionali si possono avere

- Ritardi nella crescita
- Ritardi mentali
- Disfunzioni sfera cognitiva

Gli effetti ambientali e chimici vanno a sedimentare su un corredo di vulnerabilità genetica —> assetto genetico può predisporre a evento patologico, può essere letale nel momento in cui entrano in gioco altri fattori

Gli effetti dei farmaci sulla prole dipendono

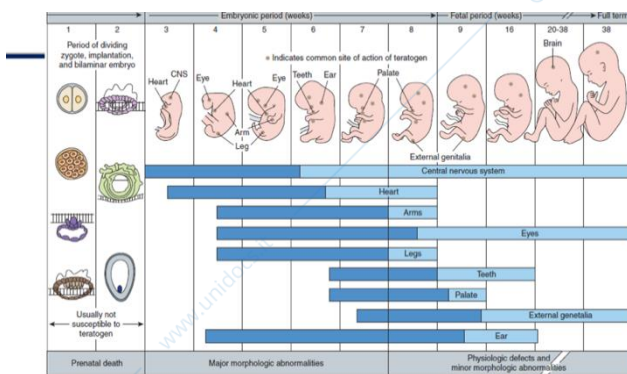
1. dalla dose
2. dal periodo di gestazione; è il fattore che incide maggiormente in quanto nelle diverse fasi della gestazione si può avere un impatto diverso.

Ci sono 3 momenti chiave

- a. Momento iniziale, prime dei settimane. Questo periodo è detto pre-implantation e gli effetti possono essere letali e determinare l'aborto, mentre dosi basse di un farmaco sono irrilevanti—> effetto tutto o nulla, se succede qualcosa si va incontro ad aborto, in alternativa non si ha nulla
- b. Primo trimestre di gravidanza (fine 8° settimana); gli effetti del farmaco si manifestano come malformazioni grossolane molto evidenti, una quanto colpisce la fase di maturazione degli organi.
- c. Fine del primo trimestre al termine della gravidanza; non si hanno problematiche anatomiche grossolane ma anomalie funzionali—> anomalie comportamentali, disfunzioni cognitive, condizioni che possono rimanere silenti e manifestarsi in determinati condizioni. Possono essere anomalie anche a livello degli organi interni, per esempio a livello cardiaco possono essere silenti in determinato stile di vita, ma negli atleti queste alterazioni diventano evidenti e causano problematiche importanti. —> alterazioni a livello della fase terminale

portano a alterazioni comportamentali in quanto in questa fase si ha la maturazione del cervello

Si ha distinzione importante a seconda del periodo di gestazione



TALIDOMIDE

Somministrato nel primo semestre di gestazione porta a malformazioni congenite molto importanti che sfociano nella morte del nascituro.

Dopo il quarto mese non si osservano effetti di tipo teratogeno ma possono esserci anomalie di organi non così manifeste.

Gli agenti teratogeni vanno a produrre una serie di anomalie che comportano importanti malformazioni a livello di arti e organi specifici

I test animali non sono affidabili in quanto non si ha corrispondenza nel periodo di maturazione e esposizione prolungata ai farmaci può determinare effetti estremamente importanti.

Per determinare le proprietà teratogene del farmaco questo deve produrre un set di malformazioni specifiche che hanno luogo nel momento in cui l'esposizione avviene tra la 3 e l'8 settimana di gestazione, dopo l'impianto e alla fine del primo trimestre di gravidanza e l'incidenza di malformazioni aumenta all'aumentare del dosaggio e del tempo di esposizione al farmaco stesso.

Ci sono farmaci come antimetaboliti, mercaptopurine che agiscono su fase in divisione rapida che andranno ad alterare la divisione cellulare nel feto e quindi ci si aspetta una teratogenicità. —> non vanno somministrati in gravidanza a meno che non ci siano condizioni patologiche che esponano al rischio di morte la gestante.

La raccolta di dati su farmaci teratogeni è molto bassa; solo pochi trattamenti sono stati associati a rischio sostanziale teratogeno; ci vogliono circa 6-10 anni dopo l'approvazione del farmaco per determinare questo rischio. Si può evitare farmaco in base al meccanismo d'azione; agente alchilante ha propensione per portare allo sviluppo di questa problematica, altrimenti bisogna aspettare la raccolta di dati su base epidemiologica.

La talidomide è un farmaco sintetizzato dai lavoratori della CIBA nel 1953 con proprietà sedative leggere che è stato commercializzato inizialmente con il nome di Contergan in Giappone, Europa e Australia. Dal 1957 veniva utilizzato come farmaco di scelta per le donne in gravidanza per la **nausea mattutina**, comune nella prima fase della gravidanza.

Nel 1956 nella Germania dell'Ovest si ha il primo caso di un bambino con malformazioni nato da una donna che aveva assunto talidomide; McBride nel 1961 aveva pubblicato un primo articolo, una lettera al Lancet in cui riporta un numero importante di malformazioni agli arti superiori e inferiori, alle orecchie di nati. Il 60% delle madri di questi nati avevano assunto talidomide e nel 1961-1963 viene ritirato dal commercio ma ci sono stati circa 10 000 casi di bambini nati con malformazioni in tutto il mondo. Quasi la metà di questi è morta prima dell'anno di vita.

È un farmaco sedativo e immunosoppressore e causava se assunto tra la 24esima e 36esima settimana:

1. Assenza di arti o arti più corti
2. Malformazioni cardiache
3. Alterazioni nel tratto urinario
4. Alterazioni tratto digestivo

Known Teratogens

• Alcohol (Ethanol)	• Misoprostol
• Carbamazepine	• Phenytoin
• Cytotoxic chemotherapy	• Thalidomide
• Diethylstilbestrol (DES)	• Trimethoprim
• Isotretinoin and Etretinate	• Valproic Acid
• Lithium	• Warfarin
• Methimazole (hyperthyroidism)	

- Il litio causa con incidenza inferiore al 5% malformazioni cardiache
- La fenitoina causa nel 2-26% anomalie cranio facciali e di alcuni arti
- Acido valproico causa anomalie nell'1-2%
- Carbamazepina —> malformazioni in cuore e arti

- Farmaci utilizzati per l'ipertiroidismo possono causare ritardi nello sviluppo
- TC determinano ritardi nella crescita
- Antibiotici aminoglicosidici possono danneggiare VIII nervo

ANTICONVULSIVANTI IN GRAVIDANZA

L'epilessia va gestita anche in gravidanza; non si può impedire a una donna di rimanere incinta, quindi bisogna gestire la terapia in gravidanza.

Gli AED dovrebbero essere somministrati ai più bassi dosaggi sufficienti per prevenire una crisi epilettica; bisognerebbe monitorare in maniera seria le concentrazioni plasmatiche al fine di rilevare possibili alterazioni di farmaco libero che potrebbero arrivare in eccesso a livello del feto, anche a causa di riduzione delle proteine plasmatiche.

Si cerca di limitare le combinazioni tra farmaci; la monoterapia nel caso dell'epilessia è quello preferito, la politerapia si utilizza in caso di pazienti resistenti, anche tra classi di farmaci diversi—> politerapia deve essere limitata in gravidanza.

Ci sono molte precauzioni che possono essere fatte nella scelta del farmaco.

Valproato e carbamazepina vanno evitati se in famiglia ci sono alterazioni nello sviluppo del tubo neurale; bisogna scegliere una terapia che abbia rischio teratogenico inferiore; farmaci con potenziale maggiore dovrebbero essere non utilizzati anche se il paziente usa normalmente quel farmaco—> NB cambiare il farmaco significa esporre il paziente al rischio di convulsioni, bisognerebbe preparare terreno; ci possono essere farmaci più sicuri e bisognerebbe programmare la gravidanza per utilizzare farmaco che ha propensione minore per determinare problematiche.

Se il farmaco può avere effetti tossici per il feto, **le convulsioni materne possono essere altrettanto tossiche**. Possono portare a ipossia del feto; uno studio ha dimostrato che la frequenza cardiaca monitorata durante una crisi materna tonico-clinica di 2,5 min il cuore del feto rimane rallentato per circa 30 min dopo la convulsione—> feto esposto a bradicardia e problematiche possono essere molto gravi nel LT.

La fenitoina può causare

- Anomalie craniofacciali
- Ipoplasi delle falangi distali
- Ritardo della crescita
- Ritardo mentale

L'acido valproico causa difetti associati al tubo neurale

La carbamazepina ha effetti simili alla fenitoina.

Dati retrospettivi hanno dimostrato che l'utilizzo di fenobarbitone, primidone e fenitoina possono causare labbro leporino, anomalie del palato, deficit della coagulazione simili a carenza di vitamina K—> trattamento profilattico con vitamina K per prevenire il rischio

TRATTAMENTO DEL DISTURBO BIPOLARE IN GRAVIDANZA

La condizione bipolare è una patologia cronica, necessita di un trattamento anche in gravidanza. Se non trattato farmacologicamente può esporre la paziente a diversi rischi, dal comportamento eccessivo al rischio suicidario; questa condizione espone anche il feto a questo rischio importante e di conseguenza bisogna considerare la gestione di questi pazienti anche in gravidanza.

L'acido valproico espone il feto al rischio di nascere con spina bifida; il rischio stimato nella popolazione generale EU è di 1 neonato su 10.000.

Il rischio relativo di spina bifida con l'acido valproico è di 12,7—> una donna che assume acido valproico ha rischio 13 volte maggiore di avere un figlio con spina bifida.

Il rischio assoluto nei nati esposti a acido vaproico è di 13 nati su 10.000 → 0.0013% → rischio è basso, più elevato rischio che si associa a mancanza di terapia

Il litio è il farmaco di prima scelta nel trattamento del disturbo bipolare, garantisce notevole beneficio anche per stabilizzazione del paziente e prevenzione di ricadute.

È stato associato a disturbi cardiaci, in particolare a un'alterazione strutturale a livello della tricuspide. È un difetto congenito che nella popolazione generale ha un rischio dello 0,1%; nel caso del litio, soprattutto nel primo trimestre, questo avviene con una percentuale di 1 su 1000 nati → rischio 400 volte maggiore rispetto a pazienti non trattati con litio.

Gli studi epidemiologici condotti su campioni maggiori hanno messo in luce che il difetto avviene in 1 caso su 1000 o un caso su 2000 → sicurezza per il 99% dei bambini.

Drug FDA category	Potential complications	Comments and recommendations
Lamotrigine=C	<ul style="list-style-type: none"> No increased risk of major congenital malformations⁵¹⁻⁵⁴ One early and small study found an association with cleft palate that has not been replicated⁵² 	<ul style="list-style-type: none"> Serum levels should be monitored and maintained during pregnancy because levels usually decrease as pregnancy progresses⁵⁴
Valproic acid=D	<ul style="list-style-type: none"> Associated with a 10% rate of malformations: neural tube defects, effects on cognition and brain volume, craniofacial anomalies, cardiac defects, cleft palate, and hypospadias⁵² Recently linked to autism⁵⁵⁻⁵⁶ 	<ul style="list-style-type: none"> Generally should not be used during pregnancy High dose folate (4 mg) supplementation is recommended
Carbamazepine=D	<ul style="list-style-type: none"> Increased risk of malformations including spina bifida, other neural tube defects, facial abnormalities, skeletal abnormalities, hypospadias, and diaphragmatic hernia⁵² Increased the risk of neonatal hemorrhage⁵² 	<ul style="list-style-type: none"> Generally should not be used during pregnancy High dose folate (4 mg) supplementation is recommended
Lithium=D	<ul style="list-style-type: none"> 1/1000 develop Ebstein's anomaly⁵⁷ No cognitive or behavioral effects in exposed children⁵⁸ 	<ul style="list-style-type: none"> Lithium levels should be followed closely during pregnancy The dose should be held or reduced when labor starts⁵² Postpartum the dose should be reduced to pre-pregnancy levels (if it was increased during pregnancy)⁵² Fetal echocardiography is recommended in the first trimester⁵²

Concentrazioni di lamotrigina vanno monitorate per mantenerle in finestra terapeutica e non farsi che queste abbiano C inferiore alla MIC → classe C

Acido valproico carbamazepina e litio appartengono alla classe D perché si hanno note malformazioni conseguenti a questo trattamento.

L'acido valproico potrebbe essere associato anche ad autismo ma questi dati non sono molto solidi. Generalmente non dovrebbero essere utilizzati in gravidanza; se utilizzati in gravidanza vengono associati ad acido folico per ridurre i difetti del tubo neurale e nel caso del Litio questo deve essere monitorato accuratamente e le dosi vanno ridotte post partum, ecografie fetali nel primo trimestre e anche ecocardiografie per valutare la comparsa della anomalie

TRATTAMENTO DELLA DEPRESSIONE IN GRAVIDANZA

La depressione in gravidanza è un problema sanitario in quanto può esserci un picco di prevalenza della depressione della donna in età fertile e di conseguenza si ha un rischio notevole di esposizione alla patologia durante la gravidanza ma anche nel periodo post-parti, condizione molto pericolosa e importante.

I dati dicono che 1 donna su 4 va incontro a una condizione simil-depressiva durante la gravidanza.

Questo è un problema in quanto spesso viene sottovalutata.

Si parla di condizioni che espongono a un rischio elevato sia il feto che la madre; i fattori di rischio per la depressione in gravidanza sono

- I. Etnico; rischio maggiore negli afroamericane e negli ispanici. Questo si associa a situazioni stressanti, stato socio-economico basso
- II. Madri single
- III. Madri adolescenti
- IV. Stato socio-economico basso
- V. Storia personale di depressione

VI. Storia familiare di depressione → può esserci predisposizione, gravidanza può essere elemento scatenante per la manifestazione della condizione patologica nella madre

→ Ci sono problemi che affliggono il feto e alcuni la madre → connessi.

Madri che sviluppano depressione durante la gestazione tendono ad avere una scarsa cura di se stesse, e incidono sul feto → scarsa cura anche dal punto di vista alimentare.

Ridotta funzionalità, uso di sostanze, sonno disturbato, perdita di peso, uso di sostanze, fumo sono conseguenze della depressione

Depressione non trattata in gravidanza può portare a

1. Nascita di bambini sottopeso
2. Perdite e aborti
3. Rischio di nascita pre-termine
4. Bambini che hanno punteggi du Apgar (punteggi sui riflessi alla nascita) ridotti
5. Aumentato ricovero dei neonati nel reparto di terapia intensiva
6. Depressione post-parti → condizione peggiora nel post partum; questa viene trattata in modo diverso in cui si ha la separazione tra madre e prole ma è comunque molto pericolosa

Ci sono problemi legati alla conseguenza della depressione in gravidanza come l'incapacità dei bambini di essere consolati; anomalie comportamentali conseguenti a esposizione a uno stato depressivo in gravidanza → espone non solo la madre a un rischio, ma anche il feto è esposto.

Non si hanno problematiche di malformazioni, ma sottili problematiche comportamentali che compaiono anche tardivamente.

Aumentano negli anni e poi si possono manifestare in momenti critici → influenza futuro del bambino

Interruzione del trattamento è un problema; dati epidemiologici dimostrano che donne che hanno interrotto il trattamento prima della gravidanza o in gravidanza nel 43% hanno manifestato una ricaduta della situazione depressiva, aggravata dalla situazione che stanno vivendo → depressione materna può essere tossica tanto quanto un trattamento farmacologico → bisogna fare un'analisi rischio beneficio.

Il rapporto rischio-beneficio dipende da

1. Tipo di depressione
 2. Possibilità di interrompere la terapia, possibilmente prima del concepimento
 3. Valutare la stabilità del paziente → paziente deve essere stabile
- Bisogna programmare la gravidanza per ridurre i rischi

Se la patologia è grave il trattamento deve essere mantenuto; in prima linea si deve avere una terapia di supporto, approccio comportamentale di psicoterapia, componente fondamentale. È trattamento di prima linea perché FARMACOTERAPIA deve essere ben bilanciata.

Si ha poi un approccio farmacologico; si utilizzano farmaci più comune, i TCA e gli SSRI → sono noti anche EC.

Non ci sono farmaci approvati da FDA per il trattamento di depressione in gravidanza, la decisione dipende dalla clinica e dal paziente in questione.

I più comuni sono fluoxetina, sertralina, fluvoxamina; sono tutti farmaci di categoria C. L'unico farmaco in categoria D è la paroxetina, che ha rischio maggiore per lo sviluppo del feto.

Tutti gli SSRI possono essere associati a una condizione di **ipertensione polmonare persistente** nel neonato e a uno stato di withdrawal nel neonato stesso → sindrome di astinenza che si manifesta come difficoltà nel respiro, ittero, aumento del tono muscolare, tremore, difficoltà di alimentazione e alterato ritmo del sonno.

Si parla di nati con madri che hanno eseguito un trattamento prolungato di farmaci, fino al parto. Non ricevendo più il farmaco dopo la nascita si hanno questi quadri patologici.

L'ipertensione polmonare persistente è causata dagli SSRI; il 10-20% dei bambini che nascono con questa patologia non sopravvivono.

Si manifesta alla nascita e molto spesso devono essere intubati e devono ricevere ventilazione di tipo meccanico.

Ciò è dovuto alle proprietà del farmaco; questo è un inibitore della ricaptazione della serotonina, la quale ha azione vasocostrittiva e inibisce NO che è un vasocostrittore.

Tutte le donne che assumono SSRI nella seconda metà della gravidanza hanno rischio di nati con questa patologia 6 volte maggiore, si ha un rischio che passa da 0,1% a 0,6%.

Non ci sono dati che evidenzino un'efficacia migliore di un farmaco rispetto agli altri;

Le linee guida per l'utilizzo di SSRI in gravidanza suggeriscono:

1. Utilizzo di SSRI solo in caso di depressione moderata o severa
2. Utilizzare le minime concentrazioni efficaci e calare un po' la dose → farmaci generalmente utilizzati a bassi dosaggi per limitare EC, precauzione vale maggiormente in gravidanza
3. Storie di episodi depressivi possono esporre una donna a ricaduta in gravidanza
4. Paroxetina dovrebbe essere evitata in donne che programmano una gravidanza o donne in gravidanza → pianificazione utile, soprattutto in una certa popolazione
5. Se possibile durante la gravidanza si cerca di ridurre dosaggio SSRI, soprattutto verso la fine del dosaggio → a fronte di una stabilità del paziente per ridurre patologie che si sviluppano nel feto dopo la nascita

Il futuro suggerisce che servono studi su larga scala; la depressione ha il vantaggio di essere una patologia in aumento e le donne sono più esposte alla depressione rispetto all'uomo → avremo sempre più studi a disposizione e dati su molecole simili tra loro ma con la propria peculiarità → conoscenze su caratteristiche singoli farmaci sono utili.

Sono molto utili anche le conoscenze sul MT-LT dei nati, non solo relative alla fase iniziale → raccogliendo dati solidi su conseguenze comportamentali del trattamento con un determinato farmaco somministrato in un determinato periodo della gravidanza.

Connessione tra SSRI e autismo è molto discussa.

Tutti gli SSRI (tranne paroxetina) appartengono alla classe C