

1222 · 2022  
**800**  
ANNI



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA

# UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Scienze del Farmaco

*Corso di Laurea Magistrale in Farmacia*

## TESI DI LAUREA

Efficacia dei probiotici per il trattamento della depressione in gravidanza  
rispetto a SSRI/SNRI

RELATORE: Chiar.ma dott.ssa Genny Orso

LAUREANDA: Giada Tosin

Matricola n.: 1223634

ANNO ACCADEMICO 2023/2024



## **SOMMARIO:**

<b>CAPITOLO 1: INTRODUZIONE ALLA DEPRESSIONE.....</b>	<b>7</b>
<b>1.1 Definizione.....</b>	<b>7</b>
<b>1.2 Epidemiologia.....</b>	<b>7</b>
<b>1.3 Classificazione dei disturbi depressivi.....</b>	<b>7</b>
<b>CAPITOLO 2: MECCANISMI PATOGENETICI DEI DISTURBI DEPRESSIVI.....</b>	<b>11</b>
<b>2.1 Neurotrasmettitori.....</b>	<b>12</b>
<b>2.1.1 La serotonina (5-HT).....</b>	<b>12</b>
<b>2.1.2 Noradrenalina (NA).....</b>	<b>15</b>
<b>2.1.3 Dopamina (DA).....</b>	<b>15</b>
<b>2.2 Fattori di rischio e cause biologiche della depressione .....</b>	<b>17</b>
<b>CAPITOLO 3: I FARMACI ANTIDEPRESSIVI.....</b>	<b>19</b>
<b>3.1 Antidepressivo ideale e meccanismo d'azione generale .....</b>	<b>19</b>
<b>3.2 Classificazione degli antidepressivi .....</b>	<b>20</b>
<b>3.2.1 Inibitori delle monoamminossidasi (IMAO).....</b>	<b>21</b>
<b>3.2.2 Antidepressivi triciclici (TCA).....</b>	<b>23</b>
<b>3.2.3 Inibitori selettivi del re-uptake della 5-HT (SSRI).....</b>	<b>24</b>
<b>3.2.4 Inibitori selettivi del re-uptake di NA (NARI) .....</b>	<b>25</b>
<b>3.2.5 Inibitori del re-uptake di 5-HT e NA (SNRI) .....</b>	<b>25</b>
<b>3.2.6 Inibitori del re-uptake di DA e NA (NADRI).....</b>	<b>26</b>
<b>3.2.7 Inibitori del re-uptake della 5-HT e antagonisti del recettore serotoninergico 5-HT<sub>2</sub> (SARI).....</b>	<b>26</b>
<b>3.2.8 Antidepressivi adrenergici e serotoninergici specifici (NASSA).....</b>	<b>27</b>
<b>CAPITOLO 4: DIFFERENZE DI GENERE NELLA DEPRESSIONE.....</b>	<b>29</b>
<b>4.1 Sviluppo della depressione nei due sessi .....</b>	<b>29</b>
<b>4.2 Influenza ormonale nello sviluppo della depressione .....</b>	<b>29</b>
<b>4.3 Differenza degli effetti dello stress nei due sessi nello sviluppo della depressione.....</b>	<b>31</b>
<b>4.4 Farmacoterapia di genere della depressione .....</b>	<b>33</b>

<b>CAPITOLO 5: DEPRESSIONE IN GRAVIDANZA</b> .....	35
<b>5.1 Fattori di rischio ed epidemiologia</b> .....	35
<b>5.2 Trattamento della depressione in gravidanza</b> .....	36
<b>5.3 SSRI e SNRI in gravidanza: rischi e benefici</b> .....	39
<b>5.4 Effetti collaterali e rischi per il neonato</b> .....	41
<b>5.5 Trattamento vs non trattamento</b> .....	43
<b>CAPITOLO 6: PROBIOTICI IN GRAVIDANZA PER IL TRATTAMENTO DELLA DEPRESSIONE</b> .....	45
<b>6.1 Definizione di microbiota e di probiotici</b> .....	45
<b>6.2 Utilizzo dei probiotici per il trattamento della depressione</b> .....	46
<b>6.3 Microbiota materno e influenza sul feto in gravidanza</b> .....	48
<b>6.4 Trattamento della depressione in gravidanza con probiotici</b> .....	50
<b>CAPITOLO 7: CONCLUSIONI</b> .....	57
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	61

## INDICE DELLE FIGURE E DELLE TABELLE:

Figura 1 il sistema monoamminergico. Fonte: creato con Biorender.....	12
Figura 2 biosintesi di 5-HT. Fonte: (Gwaltney-Brant et al., 2000).....	13
Figura 3: sottotipi recettori 5-HT. Fonte: (Laurence L. Brunton, 2023).....	14
Figura 4: proiezioni dopaminergiche nel SNC. Fonte:(Lauretani et al., 2022).....	16
Figura 5: fattori di rischio della depressione. Fonte: creato con Biorender.....	17
Figura 6: Possibili cause della depressione. Fonte: creato con Biorender.....	17
Figura 7: effetti del farmaco in acuto e in cronico a livello della fessura sinaptica. Fonte: creato con Biorender.....	20
Figura 8: meccanismi d'azione delle varie classi di antidepressivi. Fonte: (Laurence L. Brunton, n.d.) .....	21
Figura 9: effetti collaterali dei TCA. Fonte: creata con Biorender.....	24
Figura 10: a) asse ipotalamo-ipofisi-gonadi nelle donne. b) ormoni ovarici durante il ciclo mestruale. Fonte:(Albert & Newhouse, 2019).....	30
Figura 11: asse HPA. Fonte: (Albert & Newhouse, 2019) .....	32
Figura 12: influenza del microbiota intestinale e vaginale sullo sviluppo del sistema immunitario fetale. Fonte: (Koren et al., 2024).....	49

Tabella 1: dati demografici, punteggi basali, scala di valutazione HAM-D-17 e MADRS per 323 pazienti. Fonte:(Khan et al., 2005).....	34
Tabella 2: la distribuzione di frequenza delle caratteristiche dei neonati in base all'intensità della depressione delle madri. Fonte: (Khanghah et al., 2020).....	36
Tabella 3: classificazione dei farmaci in base al rischio teratogenico sul feto e categorizzazione dei principali SSRI/SNRI. Fonte:(Goracci et al., 2015).....	38
Tabella 4: rischio di malformazione cardiaca specifica nei neonati, in base all'esposizione materna agli antidepressivi. Fonte: (Huybrechts et al., 2014).....	40
Tabella 5: caratteristiche fisiche dei bambini nati da madri depresse esposti a SSRI e non esposti. Fonte: (Casper et al., 2003).....	42
Tabella 6: effetti dei probiotici sui sintomi depressivi in base al numero di ceppi batterici. Fonte: (Goh et al., 2019).....	47
Tabella 7: metanalisi dell'effetto dell'integrazione probiotica sui punteggi EPDS nel periodo perinatale. Fonte: (Desai et al., 2021) .....	52
Tabella 8: metanalisi con dati aggiustati dove i partecipanti hanno ottenuto un punteggio di depressione EPDS superiore al cut-off. Fonte: (Desai et al., 2021).....	53
Tabella 9: metanalisi dell'effetto dell'integrazione probiotica per le donne in gravidanza e dopo il parto sul punteggio della depressione EPDS. Fonte:(Trifkovič et al., 2022).....	53
Tabella 10: metanalisi dell'effetto dell'integrazione probiotica di neonati con coliche sul punteggio EPDS della depressione delle madri. Fonte:(Trifkovič et al., 2022).....	53
Tabella 11: metanalisi sull'effetto dei probiotici sulla depressione. Fonte: (Halemani et al., 2023).....	54



# CAPITOLO 1: INTRODUZIONE ALLA DEPRESSIONE

## 1.1 Definizione

La depressione viene definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come “un disturbo caratterizzato da una tristezza persistente e dalla perdita di interesse nelle attività solitamente piacevoli, accompagnata da una difficoltà nello svolgere le attività quotidiane, che dura per almeno due settimane”.

Tra i vari sintomi queste persone presentano debolezza emotiva, perdita di energia, aumento o perdita di appetito e di sonno, ansia, riduzione della concentrazione, indecisione, irrequietezza, sensazione di inutilità, sensi di colpa, disperazione, pensieri di autolesionismo o suicidio.

## 1.2 Epidemiologia

La depressione risulta essere una delle principali cause di disabilità in tutto il mondo, seconda solo alle patologie cardiovascolari. Si stima, infatti, che circa 300 milioni di persone nel mondo soffrono di depressione e che le donne siano più colpite rispetto agli uomini.

Secondo i dati PASSI (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia) raccolti nel 2021-2022, il 6,4% della popolazione italiana soffre di depressione o riferisce sintomi depressivi.

Inoltre, si può notare come i sintomi depressivi siano più frequenti con l'avanzare dell'età, nelle donne (8%), nelle persone con difficoltà economiche (17%), precarietà lavorativa (9%) o bassa istruzione (11%), persone che vivono da sole (8%) o persone affette da patologie croniche (12%).

## 1.3 Classificazione dei disturbi depressivi

Il DSM-5 è il manuale statistico e diagnostico dei disturbi mentali ed è considerato il manuale di riferimento per la psichiatria a livello mondiale. La depressione o, meglio, i disturbi depressivi sono classificati come disturbi dell'umore. (American Psychiatric Association (2013). Manuale Diagnostico e Statistico Dei Disturbi Mentali – Quinta Edizione. DSM-5. Tr.It. Raffaello Cortina, Milano, 2023)

Nel DSM-5 i disturbi dell'umore sono stati suddivisi in due categorie distinte:

- Disturbi depressivi
- Disturbi bipolari

Nonostante siano entrambi disturbi dell'umore, il DSM-5 preferisce dividerli in due categorie distinte sulla base delle loro differenze peculiari.

Il manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali classifica le forme depressive in 10 classi:

- **Disturbo depressivo maggiore (MDD):** caratterizzato da sintomi che sono contemporaneamente presenti in maniera persistente per un periodo di almeno 2 settimane. Questi sintomi sono: umore depresso per la maggior parte del giorno, importanti alterazioni dell'appetito e del sonno, diminuzione dell'interesse e del piacere per la maggior parte delle attività quotidiane, mancanza di energia e sentimenti di autosvalutazione o sensi di colpa. Questo tipo di disturbo può insorgere per la prima volta a qualsiasi età, ma la probabilità di esordio aumenta con la pubertà.
- **Disturbo da disregolazione dell'umore dirompente:** caratterizzato da irritabilità grave, persistente e cronica. In particolare, i soggetti che presentano questo tipo di disturbi possono presentare gravi e ricorrenti scoppi di collera che vengono manifestati verbalmente e/o in modo comportamentale e sono sproporzionati alla situazione o provocazione. In media si verificano tre o più volte alla settimana. Questo tipo di disturbo è molto frequente nei bambini, in particolare l'esordio avviene prima dei 10 anni, anche se la diagnosi non può essere fatta prima dei 6 anni di età.
- **Disturbo depressivo persistente o distimia:** caratterizzato da umore depresso persistente per almeno 2 anni con sintomi quali, alterazioni dell'appetito e del sonno, scarsa energia o astenia, bassa autostima, sentimenti di disperazione e difficoltà di concentrazione. Solitamente ha un esordio precoce, già dall'infanzia o adolescenza e ha poi un decorso cronico.
- **Disturbo disforico premestruale:** caratterizzato da sintomi quali sbalzi d'umore, tristezza e tendenza al pianto, ansia, tensione, marcata irritabilità o rabbia, difficoltà di concentrazione, disturbi del sonno e sintomi fisici come indolenzimento o dolore al seno, dolore articolare o muscolare e sensazione di gonfiore o aumento di peso. Si manifesta nei cinque giorni precedenti alle mestruazioni per poi migliorare con all'insorgenza delle mestruazioni e sparire nella settimana successiva.
- **Disturbo depressivo indotto da sostanze/farmaci:** caratterizzato da sintomi tipici del disturbo depressivo maggiore, ma associato all'ingestione, inalazione o iniezione di sostanze, che persistono oltre la durata prevista degli effetti fisiologici, dell'intossicazione o del periodo d'astinenza dalla sostanza. Il suo esordio si ha o durante l'assunzione della sostanza o in concomitanza con la sindrome d'astinenza da quella determinata sostanza.
- **Disturbo depressivo dovuto ad un'altra condizione medica:** caratterizzato da un periodo rilevante e persistente di umore depresso con una marcata diminuzione di interesse per tutte

le attività quotidiane ed è la conseguenza fisiopatologica diretta di un'altra condizione medica. Ad esempio, a seguito di ictus la sintomatologia si verifica entro 1 giorno dall'evento cerebrovascolare.

- **Disturbo affettivo stagionale (SAD):** è un tipo di disturbo depressivo ricorrente che viene associato ai cambiamenti delle stagioni e che risulta essere più comune in inverno quando la luce diurna è ridotta. I sintomi, tra cui umore depresso, mancanza di energia e abitudini alimentari alterate, si manifestano per due mesi in episodi separati. Maggiormente colpiti sono i giovani dai 18 ai 30 anni.
- **Depressione psicotica:** è caratterizzata dalla combinazione di sintomi della MDD e della psicosi, quindi una depressione grave accompagnata da allucinazioni, deliri, paranoia e distacco dalla realtà. I pazienti colpiti da questo tipo di depressione sono a rischio nello sviluppare l'autismo.
- **Disturbo bipolare:** questo tipo di disturbo è caratterizzato da cambiamenti estremi negli stati d'animo, livelli di attività, energia e concentrazione che si alternano in molto alti e molto bassi. Questo tipo di disturbo condiziona anche le capacità funzionali di una persona.
- **Depressione atipica:** questo tipo di depressione risulta essere quello più comune e non è caratterizzato da tristezza o disperazione a lungo termine, bensì, il paziente apprezza di attività che migliorano il suo umore, ma questo dura per un breve periodo. Tra i sintomi associati a questa forma si trovano sensazione di pesantezza alle gambe e alle braccia, sonno e ipersensibilità alla critica.
- **Depressione con esordio nel peri-partum:** caratterizzati da sintomi del MDD con tristezza, pianto eccessivo, senso di inadeguatezza, grave ansia e attacchi di panico e alle volte possono presentarsi degli episodi con caratteristiche psicotiche. L'esordio si verifica durante la gravidanza o nelle 4 settimane successive al parto. Si è visto che il 50% dei disturbi depressivi maggiori postpartum inizia prima del parto.



## CAPITOLO 2: MECCANISMI PATOGENETICI DEI DISTURBI DEPRESSIVI

Da un punto di vista patogenetico, all'inizio degli anni '50, a seguito dell'introduzione in terapia della reserpina, si osservò che questa era in grado di indurre depressione sia in pazienti ipertesi e/o schizofrenici sia in pazienti sani.

La reserpina è un alcaloide estratto dalla radice della pianta di *Rauwolfia serpentina*, che è diventato disponibile commercialmente nella medicina occidentale nel 1952 dopo essere stato utilizzato per secoli nella medicina indiana per una varietà di malattie, come la schizofrenia. (López-Muñoz et al., 2004)

È stata utilizzata come antipertensivo di prima linea con chiara efficacia (Shamon & Perez, 2016) anche per individui con ipertensione refrattaria. (Siddiqui et al., 2020)

Attualmente, è considerata un trattamento di seconda linea, ma il suo utilizzo è diminuito drasticamente a seguito di segnalazioni di depressione dopo il trattamento. (Healy & Savage, 1998; López-Muñoz et al., 2004)

È stato dimostrato che la reserpina è in grado di bloccare il rilascio di vescicole presinaptiche contenenti i neurotrasmettitori serotonina e dopamina causando depressione. Questa molecola si lega in modo irreversibile alle vescicole di deposito delle catecolammine e blocca la neurotrasmissione adrenergica, inibendo irreversibilmente anche il trasportatore vescicolare della monoammina-2. Tutto questo porta all'inibizione dell'assorbimento di neurotrasmettitori nelle vescicole presinaptiche e successiva degradazione delle monoammine. (Cheung & Parmar, 2024)

Si ipotizzò quindi che la depressione potesse essere associata ad una diminuzione della funzionalità della trasmissione sinaptica amino-dipendente e una serie di studi genetici supportarono questa teoria delle ammine biogene. (Blasco-Serra et al., 2015; El-Marasy et al., 2021)

In Figura 1 si possono vedere i principali neurotrasmettitori coinvolti nella modulazione del tono dell'umore.

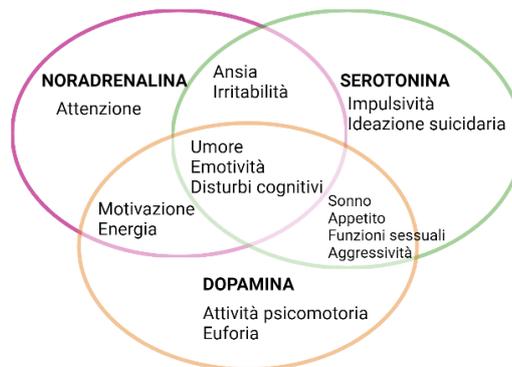


Figura 1 il sistema monoaminergico. Fonte: creato con Biorender.

## 2.1 Neurotrasmettitori

### 2.1.1 La serotonina (5-HT)

La serotonina (5-HT) è una triptamina che viene sintetizzata a partire dall'amminoacido L-triptofano nei neuroni serotonergici del Sistema Nervoso Centrale (SNC) e nelle cellule enterocromaffini nell'apparato gastrointestinale. (MOHAMMAD-ZADEH et al., 2008)

La sua biosintesi parte dall'amminoacido L-triptofano che viene convertito in 5-idrossitriptofano dalla triptofano-idrossilasi. Il prodotto viene poi decarbossilato a serotonina ad opera dell'enzima decarbossilasi. (CLARK et al., 1954)

A livello del SNC, la 5-HT viene immagazzinata in vescicole e rilasciata mediante esocitosi dai neuroni serotonergici a seguito di uno stimolo dato da un potenziale d'azione. La 5-HT espleta la sua funzione nel momento in cui si lega a SERT (trasportatore della serotonina), localizzato a livello della membrana plasmatica. (CLARK et al., 1954)

A seguito di questo viene degradata attraverso deaminazione ossidativa dalle monoamminossidasi ad acido 5-idrossiindolacetico. Questo viene poi escreto per via renale. (figura 2)

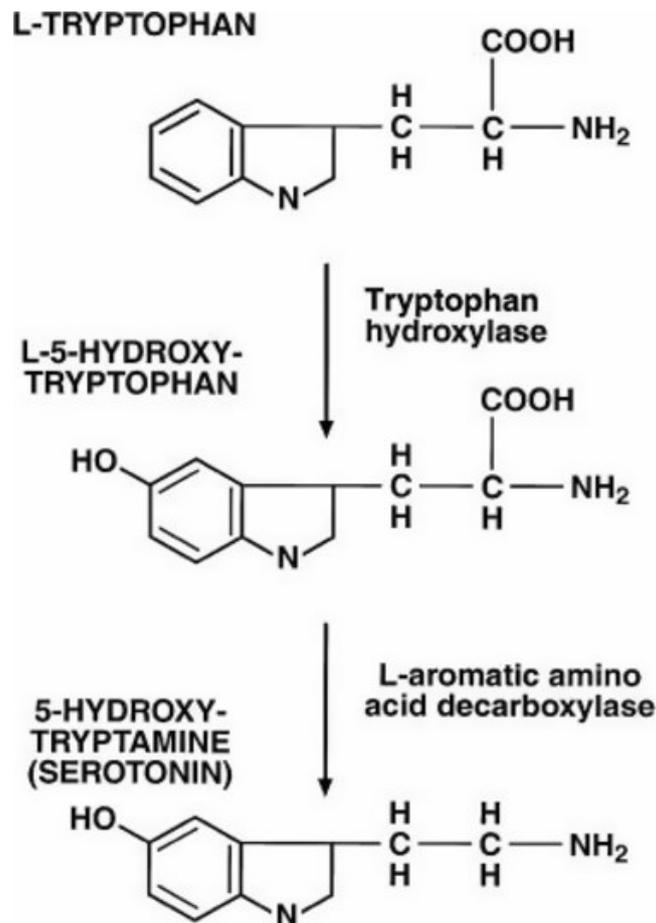


Figura 2 biosintesi di 5-HT. Fonte: (Gwaltney-Brant et al., 2000)

La 5-HT viene sintetizzata prevalentemente dalle cellule situate nei nuclei del rafe nel tronco encefalico e mostrano estese proiezioni in tutto il cervello e midollo spinale.

A livello di sinapsi serotoninergica, avviene il rilascio di 5-HT dal neurone presinaptico che andrà a legarsi ai recettori post-sinaptici dove permettono la trasduzione del segnale. Grazie alla presenza di autorecettori localizzati a livello presinaptico (SERT), viene modulato il rilascio e la ricaptazione di 5-HT con un meccanismo a feedback negativo. (Cerrito et al., 1993)

Per quanto riguarda i recettori 5-HT ne esistono diversi sottotipi e sono in grado di mediare vari effetti fisiologici. (Figura 3)

In particolare, i recettori 5-HT<sub>1A</sub> sono presenti in densità elevata a livello cerebrale e hanno un ruolo in depressione e ansia.

SOTTOTIPO	EFFETTORE DI SEGNALAZIONE	LOCALIZZAZIONE	FUNZIONE
5-HT <sup>1A</sup>	↓ AC	Nuclei del rafe, corteccia, ippocampo	Autorecettore somatodendritico nel rafe Postsinaptico nella corteccia e nell'ippocampo
5-HT <sup>1B</sup>	↓ AC	Corteccia, subiculum, globo pallido, substantia nigra	Autorecettore presinaptico
5-HT <sup>1D</sup>	↓ AC	Vasi cranici, globo pallido, substantia nigra	Autorecettore presinaptico, vasocostrizione
5-HT <sup>1E</sup>	↓ AC	Corteccia, striato	—
5-HT <sup>1F</sup>	↓ AC	Rafe dorsale, ippocampo, periferia	—
5-HT <sup>2A</sup>	↑ PLC, <sup>PLA2</sup>	Diffuso, comprese le piastrine, la muscolatura liscia, la corteccia cerebrale, le cellule immunitarie	Aggregazione piastrinica, contrazione della muscolatura liscia, eccitazione neuronale
5-HT <sup>2B</sup>	↑ PLC	Fondo dello stomaco	Contrazione della muscolatura liscia
5-HT <sup>2C</sup>	↑ PLC, <sup>PLA2</sup>	Plesso coroidale, substantia nigra, gangli della base	Produzione di liquido cerebrospinale, eccitazione neuronale
5-HT <sup>3</sup>	Cationi	Nervi parasimpatici, tratto solitario, area postrema, tratto gastrointestinale	Eccitazione neuronale
5-HT <sup>4</sup>	↑ AC	Ippocampo, striato, tratto gastrointestinale	Eccitazione neuronale
5-HT <sup>5A</sup>	↓ AC	Corteccia, ippocampo	Sconosciuto
5-HT <sup>5B</sup>	Sconosciuto	—	Pseudogene nell'uomo
5-HT <sup>6</sup>	↑ AC	Ippocampo, striato, nucleo accumbens	Eccitazione neuronale
5-HT <sup>7</sup>	↑ AC	Ipotalamo, SCN, ippocampo, tratto gastrointestinale	Rilassamento della muscolatura liscia

Figura 3: sottotipi recettori 5-HT. Fonte: (Laurence L. Brunton, 2023)

Essendo espressa da varie cellule dell'organismo, è implicata in varie azioni fisiologiche. A livello del SNC influenza funzioni come il sonno, la cognizione, la percezione sensoriale, l'attività motoria, l'appetito, il comportamento sessuale, la secrezione ormonale e l'umore.

Una serie di studi effettuati sull'uomo dimostra come dei livelli bassi di 5-HIAA (acido 5-idrossiindolacetico) nel liquido cerebrospinale aumenti impulsività e aggressività nei soggetti in questa condizione. (Brunner et al., 1993)

A livello periferico invece le sue azioni riguardano le piastrine promuovendone una debole aggregazione soprattutto in presenza di collagene (Hilton & Cumings, 1971); il sistema cardiovascolare determinando la contrazione di vasi sanguigni splenici, renali, polmonari e cerebrali (Skop & Brown, 1996; Vanhoutte, 1990); ha un ruolo anche nell'infiammazione, dove con l'attivazione dei recettori 5-HT<sub>2A</sub> hanno influenza pro-infiammatoria.

Infine, essendo prodotta in quantità importante dalle cellule enterocromaffini, svolge un ruolo importante a livello di mucosa gastrica e intestinale. In base al tipo di sottotipo recettoriale alla quale si lega 5-HT si hanno risposte di rilassamento o di contrazione della muscolatura influenzando sulla motilità e le secrezioni gastrointestinali. (Crowell, 2004)

### **2.1.2 Noradrenalina (NA)**

La NA dal punto di vista chimico è una catecolammina che viene sintetizzata a partire dall'amminoacido L-tirosina. Il primo step consiste nell'ossidazione dell'amminoacido con formazione di L-DOPA (diidrossifenilalanina), che a seguito di decarbossilazione forma la Dopamina. Questa tramite una reazione di  $\beta$ -ossidazione porta alla formazione di Noradrenalina. (Devoto & Flore, 2006)

I recettori a cui si lega NA sono  $\alpha$  e  $\beta$  adrenergici e a livello di sistema nervoso centrale si trovano elevate quantità di NA a livello di ippocampo, sistema limbico e nucleo centrale dell'amigdala. (Berridge & Waterhouse, 2003)

Il suo ruolo principale è la risposta allo stress emotivo e nei disturbi psichiatrici legati allo stress. (Flügge et al., 2004)

Inoltre, è implicato nelle risposte comportamentali, nel dolore e nella valutazione delle ricompense. È stato visto che un aumento ripetuto di NA a livello centrale dovuto a stress, può portare ad un'interazione con l'amigdala e consolidare forme di memoria emotiva negativa duratura. (Goddard et al., 2010)

### **2.1.3 Dopamina (DA)**

La dopamina è una molecola polare, che non è in grado di attraversare la barriera ematoencefalica (BEE). Viene sintetizzata a partire da due precursori che sono fenilalanina e tirosina e che a seguito di reazione di idrossilazione portano alla formazione di L-DOPA. Questa molecola è lipofila e attraversa facilmente la BEE, per poi essere convertita in DA nel cervello. (Klein et al., 2019)

La DA viene metabolizzata ad opera delle MAO sia a livello pre- che postsinaptico e mediante deaminazione ossidativa si forma acido 3,4-diidrossifenilacetico (DOPAC). Questo viene metabolizzato dalla COMT (catecol-O-metil transferasi) per formare acido omovanillico (HVA). Per la valutazione dell'attività dopaminergica cerebrale, vengono misurati i livelli di metaboliti DOPAC e HVA nel liquido cerebrospinale. (Hoffman et al., 1998)

La DA prodotta viene racchiusa in vescicole e rilasciata nello spazio sinaptico dove può esplicare le sue funzioni legandosi a specifici recettori post-sinaptici, in particolare ne sono stati distinti 5 sottotipi.

Esiste poi un trasportatore della DA, il DAT, localizzato a livello dendritico, negli assoni e nel soma dei neuroni a livello di mesencefalo oltre che a livello periferico in stomaco, pancreas e linfociti.

Grazie alla presenza di molti sottotipi recettoriali, anche la dopamina ha diverse azioni fisiologiche sia a livello periferico che a livello centrale. (Hoffman et al., 1998)

Nel cuore e sistema vascolare la DA quando è a basse concentrazioni causa vasodilatazione e riduce il carico cardiaco, mentre ad alte concentrazioni, determina vasocostrizione e aumento della pressione sanguigna. A livello renale invece stimola la natriuresi e può anche aumentare il flusso sanguigno e la filtrazione glomerulare di conseguenza.

Una sua importante funzione è quella di regolatore della secrezione di prolattina dalla ghiandola pituitaria determinandone una diminuzione nella secrezione.

Per quanto riguarda i processi fisiologici centrali sotto controllo della DA sono la ricompensa, l'emozione, la cognizione, la memoria e l'attività motoria.

In particolare, sono presenti 3 vie dopaminergiche principali nel SNC: (figura 4)

- Via nigrostriatale: regolatore del movimento
- Via mesolimbica o mesocorticale: associata alla ricompensa e alle funzioni cognitive superiori come le emozioni e il controllo degli impulsi. In generale un aumento dei livelli di DA in queste aree porta ad una sensazione di benessere associata poi allo svilupparsi della dipendenza da sostanze.
- Via tuberoinfundibolare: implicata nella regolazione della secrezione di prolattina. (Fuxe et al., 1985; Tomasi & Volkow, 2013)

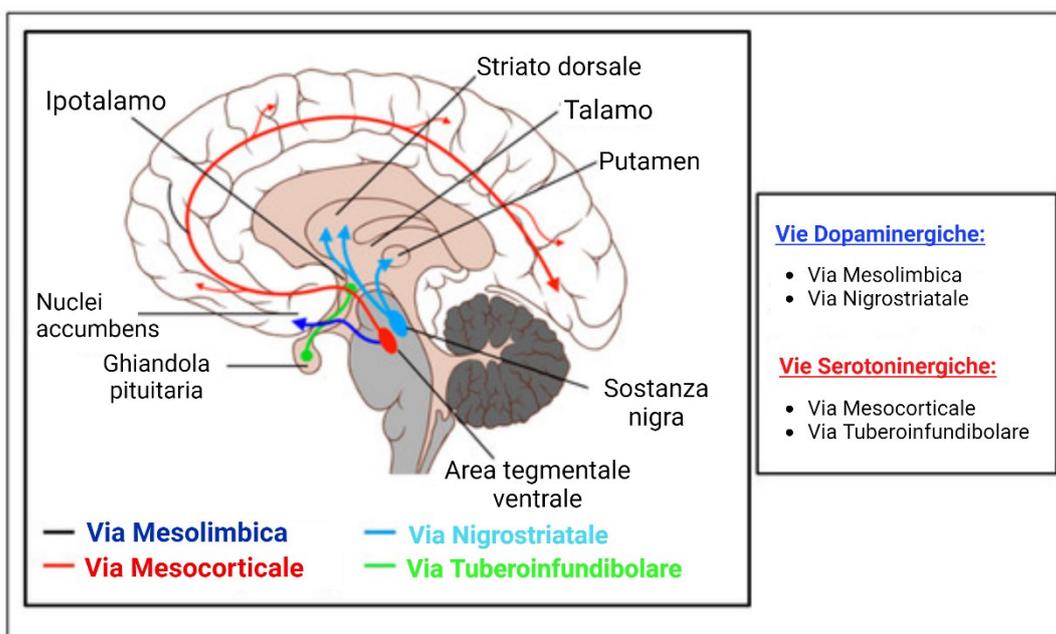


Figura 4: proiezioni dopaminergiche nel SNC. Fonte:(Lauretani et al., 2022)

## 2.2 Fattori di rischio e cause biologiche della depressione

I fattori di rischio di sviluppo della depressione sono molteplici, infatti, andando a coinvolgere diversi sistemi e non conoscendo ancora pienamente la causa biologica, si differenziano due categorie di fattori di rischio che sono rappresentati nella Figura 5. (Correia & Vale, 2022)

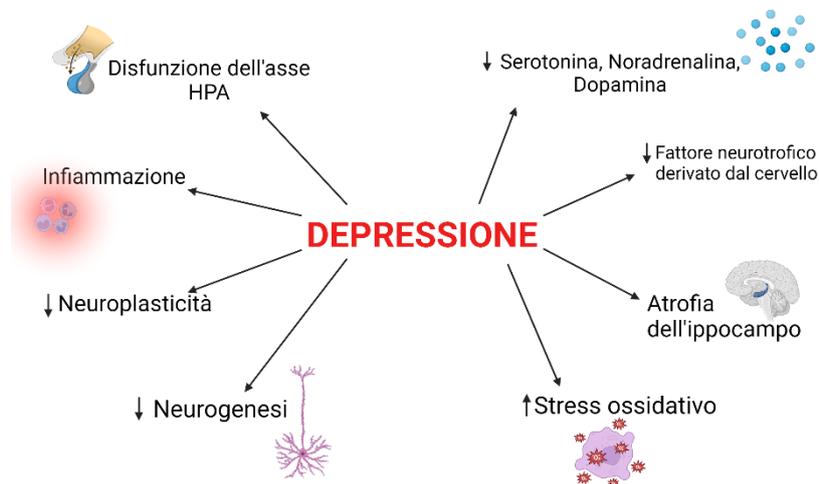


Figura 5: fattori di rischio della depressione. Fonte: creato con Biorender

Ci sono poi una serie di studi che mostrano una correlazione tra i polimorfismi a livello genetico del cromosoma 11, implicato nella sintesi di cortisolo e una maggior predisposizione allo sviluppo della depressione. (Ancelin et al., 2021)

Anche le cause della depressione sono molteplici e sono riassunte in modo esaustivo in Figura 6.

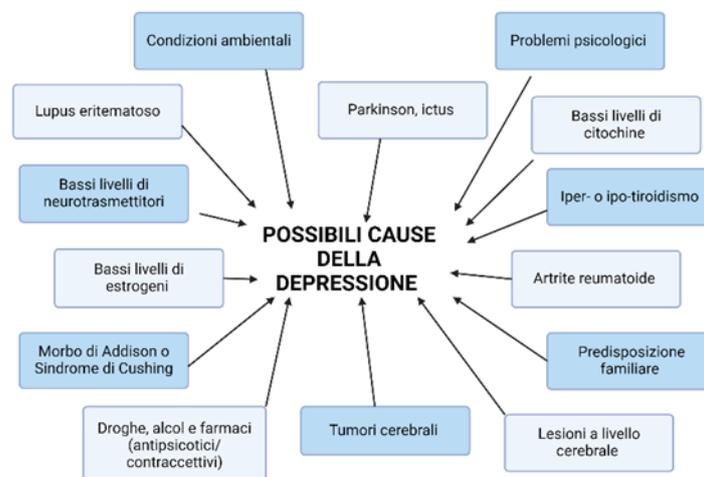


Figura 6: Possibili cause della depressione. Fonte: creato con Biorender.

Per quanto riguarda i meccanismi biologici e neurobiologici che sono coinvolti nello sviluppo della depressione, ci sono diverse teorie.

La prima, già precedentemente valutata, è l'ipotesi monoaminergica; questa definisce che la depressione sarebbe causata da una diminuzione della concentrazione di neurotrasmettitori, quali Serotonina (5-HT), Noradrenalina (NA) e Dopamina (DA), a livello sinaptico.

Questa teoria però, non permette di spiegare due meccanismi ossia:

- La necessità di 2-3 settimane di trattamento farmacologico per ottenere l'effetto terapeutico
- In soggetti non depressi la deplezione acuta di catecolamine non porta allo sviluppo di depressione. (Correia & Vale, 2022)

La seconda è l'ipotesi immunologica che coinvolge le citochine pro-infiammatorie determinando quindi una stretta relazione tra depressione, disregolazione immunitaria e infiammazione. Una serie di evidenze sperimentali suggeriscono che i fattori di stress esterni e interni, aumentino la produzione di citochine pro-infiammatorie e attivando risposte immunitarie, favorendo lo sviluppo del comportamento depressivo. (Bai et al., 2024)

Esiste poi l'ipotesi neurotrofica, che coinvolge i fattori di crescita neurotrofici come BDNF (brain-derived neurotrophic factor) e NT-3 (neurotrophin-3) dove abbiamo una diminuzione della loro concentrazione a livello ippocampale dovuta probabilmente ad un aumento della concentrazione di cortisolo. Inoltre, BDNF e NT-3 è stato visto che sono coinvolti nella crescita, rigenerazione e funzione dei neuroni serotoninergici e regolano anche i livelli di noradrenalina in molte aree cerebrali. (Altar, 1999)

Infine, esiste l'ipotesi ormonale, caratterizzata dal coinvolgimento di molteplici assi ormonali. Nei vari studi è stato osservato che una delle principali anomalie neuroendocrine che venivano osservate nella depressione era la disregolazione dell'asse HPA (ipotalamo-ipofisi-surrene) in cui viene aumentato il rilascio di CRH (ormone di rilascio della corticotropina) a livello di ipotalamo, questo stimola il rilascio di ACTH (ormone adrenocorticotropo) dall'ipofisi, che permette la stimolazione del surrene con rilascio massiccio di cortisolo che ha effetti neurotossici. (Feng et al., 2019) Un altro asse coinvolto è l'HPT (ipotalamo-ipofisi-tiroide). Ci sono infatti prove scientifiche che dimostrano che anormali livelli circolanti di tiroxina libera (FT4) o di ormone stimolante la tiroide (FSH) siano associati allo sviluppo di disturbi depressivi. (Forman-Hoffman & Philibert, 2006) Infine, anche l'asse HPG (ipotalamo-ipofisi-gonadi) è coinvolto nello sviluppo della depressione, infatti, è stato dimostrato che ormoni come estrogeni, progesterone, LH (ormone luteinizzante), FSH (ormone follicolostimolante) siano correlati a cambiamenti dell'umore. (C.-C. Huang et al., 2008)

## CAPITOLO 3: I FARMACI ANTIDEPRESSIVI

### 3.1 Antidepressivo ideale e meccanismo d'azione generale

Le caratteristiche dell'antidepressivo ideale sono varie e non sempre riescono ad essere garantite, nonostante in commercio siano presenti diversi classi di antidepressivi. In generale, deve essere:

- Efficace
- Scarsi o nessun effetto collaterale
- Scarsa o nessuna interazione con malattie concomitanti
- Scarsa o nessuna interazione con altri farmaci
- Nessuna interazione con citocromi
- Sicuro nell'overdose
- Di facile somministrazione
- Con azione antidepressiva rapida

Per quanto riguarda il meccanismo d'azione generale di questi farmaci, possono agire in due diversi modi a livello di fessura sinaptica. La prima modalità è l'inibizione della degradazione del neurotrasmettitore, mentre la seconda è l'inibizione del riassorbimento del neurotrasmettitore. In entrambi i casi viene garantita l'azione del neurotrasmettitore a livello del recettore post-sinaptico per un tempo maggiore. (Hillhouse & Porter, 2015)

Nella Figura 7, si può notare come, nel momento in cui si somministra per la prima volta il farmaco, questo può andare a legare sia i recettori post-sinaptici determinando una modesta risposta, sia gli autorecettori presinaptici, bloccando il rilascio di vescicole sinaptiche contenenti neurotrasmettitori.

Dopo alcuni giorni di trattamento con il farmaco, la down-regulation dei recettori inibitori presinaptici induce un aumento del rilascio del neurotrasmettitore nello spazio sinaptico.

Ciò determina un potenziamento della risposta post-sinaptica.

Questo meccanismo richiede giorni per attivarsi ed è per questo che l'effetto dei farmaci antidepressivi si ha dopo due/tre settimane. (Blier & Ward, 2003)

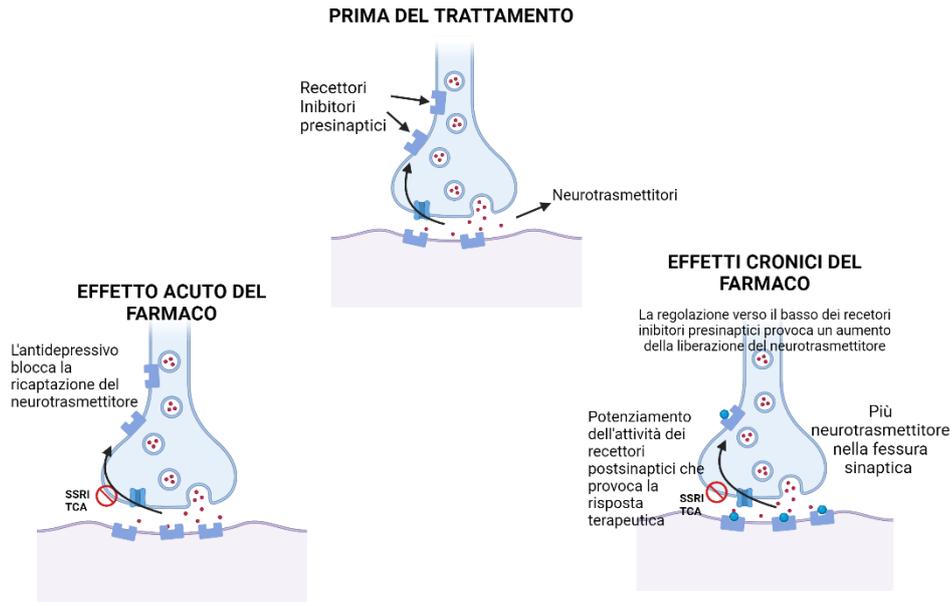


Figura 7: effetti del farmaco in acuto e in cronico a livello della fessura sinaptica. Fonte: creato con Biorender

### 3.2 Classificazione degli antidepressivi

Gli antidepressivi vengono suddivisi in:

- Antidepressivi di prima generazione, che comprendono inibitori delle monoamminossidasi (IMAO) e antidepressivi triciclici (TCA).
- Antidepressivi di seconda generazione, che comprendono: inibitori selettivi del reuptake della 5-HT (SSRIs), inibitori selettivi del reuptake della NA (NARIs), inibitori del reuptake di 5-HT e NA (SNRIs), inibitori del reuptake di DA e NA (NADRIs), inibitori del reuptake e antagonisti della 5-HT (SARI) e antidepressivi adrenergici e serotoninergici specifici (NASSAs). (Millan, 2006)

Nella seguente immagine si possono vedere riassunti i vari siti di legame delle classi di antidepressivi con i rispettivi meccanismi d'azione. (Figura 8)

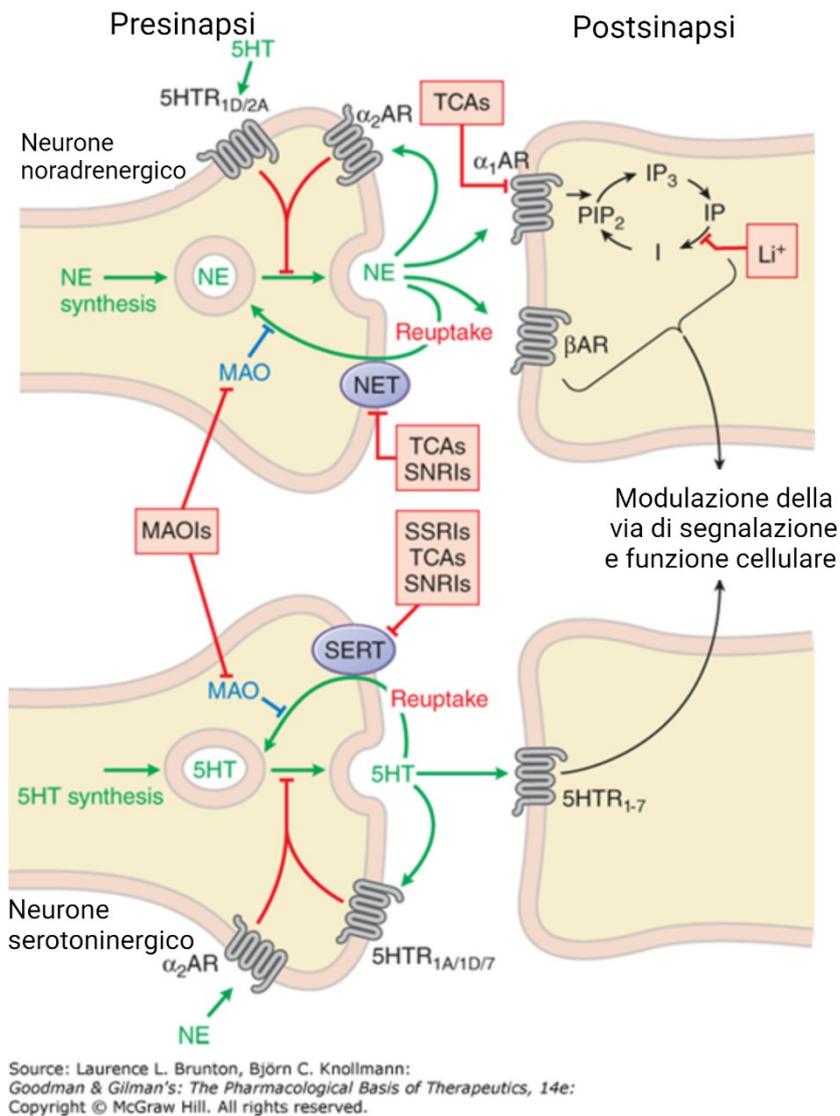


Figura 8: meccanismi d'azione delle varie classi di antidepressivi. Fonte: (Laurence L. Brunton, n.d.)

### 3.2.1 Inibitori delle monoamminossidasi (IMAO)

Le MAO sono flavoenzimi localizzati sul lato esterno della membrana mitocondriale e sono deputati al metabolismo ossidativo delle catecolammine. Sono in grado, infatti, di ossidarle ad aldeidi.

Ne esistono due sottotipi: le MAO A localizzate prevalentemente a livello cerebrale e agiscono prevalentemente su 5-HT e NA; e le MAO B espresse in fegato e piastrine, degradano la DA. (Ramsay & Albrecht, 2018)

Gli IMAO sono stati la prima classe di farmaci usata per trattare stati depressivi. Dal punto di vista chimico vengono suddivisi in derivati idrazinici (fenelzina e isocarboxazide) e non idrazidici (tranilcipromina, seleginina e moclobemide).

Vengono poi classificati in tre generazioni sulla base della selettività nell'inibire le MAO e sulla base delle modalità di inibizione:

- Prima generazione: irreversibili e non selettivi (fenelzina, tranilcipromina e pargilina), usati solo in casi specifici.
- Seconda generazione: irreversibili e selettivi (clorgilina e seleginina)
- Terza generazione: reversibili selettivi della MAO A (moclobemide e toloxantone), sono i migliori per il trattamento della depressione grazie all'azione specifica su MAO A. (Duarte et al., 2020)

L'azione farmacologica di questi farmaci è quella di impedire l'inattivazione delle monoammine, favorendo quindi un aumento della quantità di neurotrasmettitore nello spazio sinaptico. Si legano in maniera più o meno irreversibile alle MAO e le inibiscono con un effetto che dura parecchi giorni. (Binda et al., 2002)

Vengono metabolizzati per acetilazione e per questo motivo gran parte della popolazione (circa il 50%), essendo acetilatori lenti, presenterà livelli plasmatici elevati. L'escrezione del farmaco avviene nelle 24 ore, ma sono necessarie fino a 2 settimane affinché venga ripresa la normale funzionalità delle MAO.

Gli IMAO non sono farmaci di prima scelta per il trattamento della depressione, a causa della loro tossicità ed effetti collaterali. Vengono utilizzati nella depressione atipica e in caso di pazienti refrattari al trattamento con altri antidepressivi. (Duarte et al., 2020)

Tra gli effetti collaterali, i pazienti possono mostrare:

- Ipotensione ortostatica
- Aumento del peso corporeo
- Eccessiva stimolazione del SNC (tremore, eccitamento, insonnia)
- Gravi interazioni farmacologiche e alimentari, in particolare con l'assunzione contemporanea di alimenti ricchi in tiramina come formaggi molto fermentati, estratto di lievito, birra, soia, salumi può avvenire la cosiddetta Cheese reaction caratterizzata da crisi ipertensiva dovuta a vasocostrizione che può causare cefalea pulsante e alle volte emorragia intracranica. (Rapaport, 2007)

### 3.2.2 Antidepressivi triciclici (TCA)

I TCA presentano una struttura triciclica e possono ricordare dal punto di vista chimico le fenotiazine. Inizialmente sono stati usati come antistaminici con proprietà sedative, poi come antipsicotici e infine grazie ad un'osservazione fortuita si è arrivati ad utilizzarli per la loro azione antidepressiva. (Schneider et al., 2019)

L'imipramina è stato il primo TCA introdotto in terapia.

Vengono classificati dal punto di vista chimico in:

- TCA a struttura amminica secondaria: desipramina, nortriptilina e maprotilina
- TCA a struttura amminica terziaria: amitriptilina, imipramina, clomipramina, trimipramina, doxepina e dosulepina. (Schneider et al., 2019)

Dal punto di vista del meccanismo d'azione, i TCA inibiscono il re-uptake dei neurotrasmettitori a livello sinaptico attraverso l'intervento di specifici trasportatori definiti come "trasportatori di membrana ad alta affinità".

Questi sono:

- DAT: trasportatore della dopamina
- NET: trasportatore della noradrenalina
- SERT: trasportatore della serotonina

Sono dei trasportatori transmembrana costituiti da 12 subunità che permettono la ricaptazione del neurotrasmettitore e il suo trasporto a livello presinaptico. (Obata, 2017)

Questa classe di farmaci viene usata soprattutto per il trattamento del dolore neuropatico legato alla depressione e per il trattamento dell'ansia.

I TCA vengono rapidamente assorbiti per via orale e hanno un'emivita plasmatica che va dalle 8 alle 80 ore, dovuto al forte legame con l'albumina plasmatica. La somministrazione, quindi può essere fatta una volta al giorno. Vengono metabolizzati dai citocromi (CYP) epatici mediante demetilazione ed eliminati per via renale. È stato visto che circa il 7% dei pazienti metabolizza lentamente i TCA e questo può essere causa di tossicità. Per questo motivo, devono essere monitorati i livelli plasmatici di farmaco e vengono aggiustate le dosi sulla base di questi. (Gillman, 2007)

Vengono definiti "dirty drugs", ossia sono in grado di agire su molti target e per questo motivo causano una grande varietà di effetti collaterali. (figura 9)

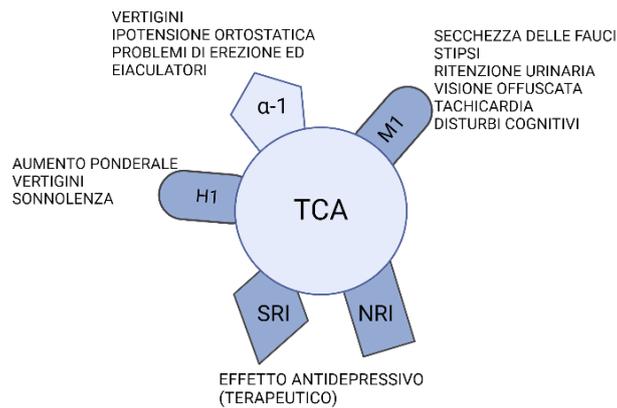


Figura 9: effetti collaterali dei TCA. Fonte: creata con Biorender

### 3.2.3 Inibitori selettivi del re-uptake della 5-HT (SSRI)

Gli SSRI appartengono alla seconda generazione di antidepressivi e sono stati sviluppati in modo tale da eliminare tutti gli effetti collaterali dei TCA.

In questa classe di farmaci i più comuni sono Fluoxetina, Paroxetina, Sertralina e Citalopram.

Sono in grado di andare a inibire in modo selettivo SERT, impedendo quindi il legame tra 5-HT e SERT e aumentando di conseguenza la concentrazione di neurotrasmettitore a livello sinaptico.(Kittler et al., 2010)

L'iniziale trattamento con SSRI provoca la stimolazione degli autorecettori 5-HT<sub>1A</sub> e 5-HT<sub>1D</sub> che porta ad una riduzione della sintesi e rilascio di 5-HT. Con il trattamento ripetuto, invece, avviene una graduale down-regulation con desensibilizzazione degli autorecettori e di conseguenza aumentata la trasmissione serotoninergica. (Hiemke & Härtter, 2000)

Le indicazioni terapeutiche degli SSRI sono le seguenti:

- MDD
- Depressione atipica
- Disturbi ossessivo-compulsivi
- Bulimia nervosa
- Attacchi d'ansia
- Disturbi della personalità
- Disturbo disforico premenstruale

Gli effetti collaterali sono minori rispetto ai TCA, ma visto l'aumento della concentrazione di 5-HT a livello sinaptico, si può andare incontro a sindrome serotoninergica, soprattutto quando assunti in associazione con IMAO, che comporta:

- Disturbi gastrointestinali (nausea, vomito, diarrea)
- Disfunzioni sessuali (Peleg et al., 2022)
- Insonnia, nervosismo e agitazione
- Aumento di peso

Dal punto di vista farmacocinetico, tutti gli SSRI sono attivi per via orale e possiedono un'emivita lunga che permette la somministrazione giornaliera. Vengono metabolizzati per lo più dal CYP2D6 e risultano essere potenti inibitori di questo enzima. (Hiemke & Härtter, 2000)

### **3.2.4 Inibitori selettivi del re-uptake di NA (NARI)**

I farmaci appartenenti a questa classe sono Talopram, Nisoxetina, Reboxetina e Viloxazina.

Il più usato in terapia è la Reboxetina che è un ligando molto potente nei confronti di NET.

Il loro meccanismo d'azione consiste nell'andare ad inibire in modo selettivo NET, aumentando la concentrazione di NA a livello sinaptico.

Utilizzati in particolare per il trattamento del disturbo da deficit di attenzione/iperattività, narcolessia e disturbi depressivi. (Scates & Doraiswamy, 2000)

### **3.2.5 Inibitori del re-uptake di 5-HT e NA (SNRI)**

Sono farmaci di nuova generazione, in grado di inibire sia SERT che NET, aumentando quindi la neurotrasmissione noradrenergica e serotoninergica.

All'azione serotoninergica viene affiancata quella noradrenergica che può contribuire ai cambiamenti dell'espressione genica e ciò va ad influenzare i fattori neurotrofici (tra cui BDNF) oltre che le loro vie di segnalazione. (Karpa et al., 2002)

Venlafaxina, è un debole inibitore di NA e potente inibitore di 5-HT. Questo garantisce il fatto che a basse dosi la sua azione è paragonabile a quella di un SSRI, mentre ad alte dosi provoca un moderato aumento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa proprio a causa dell'azione a livello di NET.

Dal punto di vista della farmacocinetica, la sua emivita si aggira intorno alle 5 ore e dopo metabolismo a livello epatico, viene escreta per via renale. (Fornaro et al., 2011)

Duloxetina invece inibisce analogamente sia NET che SERT. Ha un tempo di emivita di 12 ore e non viene raccomandata a pazienti con malattia renale o insufficienza epatica.

Questa classe di farmaci viene molto utilizzata per il trattamento di MDD, dolore neuropatico associato a depressione e neuropatia diabetica. (Karpa et al., 2002)

Gli effetti collaterali sono dovuti principalmente all'azione su NET e i principali sono: tachicardia, variazione della pressione arteriosa, ritenzione urinaria, secchezza delle fauci e costipazione.

### **3.2.6 Inibitori del re-uptake di DA e NA (NADRI)**

La principale molecola appartenente a questa classe di farmaci è il Bupropione. Oltre ad avere un effetto inibitorio nei confronti di DAT e NET, agisce anche come antagonista di alcuni recettori nicotinici. Questo suo effetto viene sfruttato per il trattamento del tabagismo, in modo da ridurre il craving dato dall'astinenza da fumo.

Non avendo azione a livello di SERT la sua azione antidepressiva è limitata a quelle forme in cui prevale astenia, disfunzioni cognitive e anedonia.

L'eliminazione coinvolge sia la via epatica che quella renale e ha un'emivita di 21 ore. (Costa et al., 2019)

### **3.2.7 Inibitori del re-uptake della 5-HT e antagonisti del recettore serotoninergico 5-HT<sub>2</sub> (SARI)**

A questa classe appartiene il Trazodone. Questo presenta un'azione mista perché è in grado di inibire blandamente SERT e va anche ad agire a livello recettoriale.

In particolare, è un agonista parziale del recettore 5-HT<sub>1A</sub> e un antagonista del recettore 5-HT<sub>2A</sub>. Essendo entrambi i recettori presenti a livello corticale, l'antagonismo nei confronti di 5-HT<sub>2A</sub> direziona tutta la serotonina a livello dell'isoforma 5-HT<sub>1A</sub> potenziando la trasmissione serotoninergica. (Schatzberg, 1987)

Hanno un ampio spettro d'azione, infatti, risultano essere efficaci nel trattamento di tutti i disturbi depressivi.

Tra gli effetti collaterali i principali sono quelli a livello cardiovascolare, oltre che l'epatotossicità dovuta alla formazione di metaboliti tossici (chinonimmine e epossidi). (Al-Yassiri et al., 1981)

### **3.2.8 Antidepressivi adrenergici e serotoninergici specifici (NASSA)**

Per quanto riguarda questa classe di farmaci, a cui appartengono Mirtazapina e Mianserina, non c'è nessuna azione a livello dei trasportatori, ma solo a livello recettoriale. Infatti, agiscono andando a potenziare la via serotoninergica e adrenergica.

Antagonizzano gli autorecettori ed eterorecettori  $\alpha_2$ -adrenergici, localizzati a livello presinaptico nelle terminazioni adrenergica e serotoninergica rispettivamente, e tramite un meccanismo a feedback viene aumentata la liberazione di serotonina e noradrenalina.

Indicati nel trattamento della depressione maggiore, nei disturbi d'ansia soprattutto quando sono associati ad insonnia e nei disturbi alimentari.

Generalmente sono ben tollerati anche se a dosi elevati possono causare sonnolenza e aumento di peso, dovuti all'azione a livello dei recettori H1 (antistaminici). (Anttila & Leinonen, 2001)



## **CAPITOLO 4: DIFFERENZE DI GENERE NELLA DEPRESSIONE**

### **4.1 Sviluppo della depressione nei due sessi**

Una serie di studi dimostrano che la depressione non colpisce uomini e donne allo stesso modo, bensì il sesso femminile risulta essere colpito circa il doppio rispetto al sesso maschile. Le differenze tra i sessi emergono solitamente durante la pubertà quando inizia lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari, per avere poi un notevole aumento tra i 15 e i 18 anni.

Oltre ad esserci un maggior numero di primi episodi depressivi nelle donne, queste sono maggiormente predisposte anche allo sviluppo di recidive e generalmente gli episodi hanno una durata più lunga rispetto agli uomini. (Essau et al., 2010)

Questa maggiore predisposizione femminile si ritiene essere determinata da diversi processi biologici come le fluttuazioni ormonali nelle varie fasi di vita della donna, la vulnerabilità determinata geneticamente ed eventi psicosociali come lo stress da ruolo, la vittimizzazione e lo status sociale svantaggiato.

Da un punto di vista biologico, le donne sono costantemente sottoposte a cambiamenti ormonali, sia durante il ciclo ovarico, sia durante le varie fasi della sua vita. Infatti, come abbiamo definito precedentemente esistono delle forme depressive che sono esclusive della donna e riguardano tre fasi specifiche della sua vita che sono la fase premestruale, il peripartum e la menopausa. (Noble, 2005)

### **4.2 Influenza ormonale nello sviluppo della depressione**

Per spiegare come avvengono questi cambiamenti ormonali nella donna, bisogna far riferimento ad un asse specifico che è l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi che ha l'obiettivo di regolare la secrezione di ormoni ovarici (estrogeni e progestinici) nella donna attraverso una serie di meccanismi a feedback. A livello dell'ipotalamo viene prodotto l'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH) che agisce sull'ipofisi anteriore determinando il rilascio di due ormoni: ormone luteinizzante (LH) e ormone follicolo-stimolante (FSH). Questi due ormoni agiscono sulle gonadi regolando il ciclo mestruale, in particolare, FSH agisce nella prima fase, follicolare, stimolando la maturazione del follicolo e il rilascio di estrogeni; mentre LH agisce nella seconda fase, luteale, innescando l'ovulazione e il rilascio di progesterone dal corpo luteo.

Quando aumentano le concentrazioni di estrogeni, questi tramite un meccanismo a feedback negativo agiscono a livello di ipofisi regolando il rilascio di GnRH, FSH e LH. (Figura 10 parte a) (Albert & Newhouse, 2019)

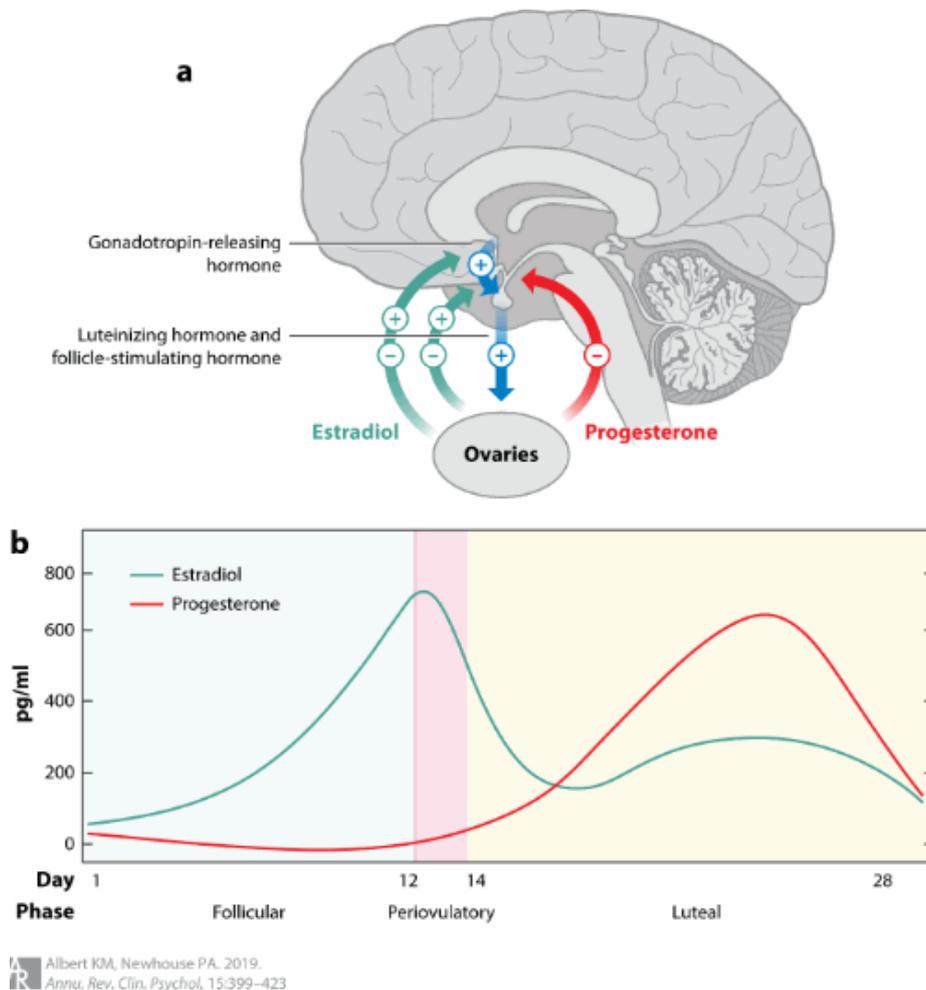


Figura 10: a) asse ipotalamo-ipofisi-gonadi nelle donne. b) ormoni ovarici durante il ciclo mestruale. Fonte: (Albert & Newhouse, 2019)

In Figura 10 parte b si possono osservare le variazioni delle concentrazioni degli ormoni ovarici (estrogeni e progesterone) durante le fasi del ciclo.

Durante l'inizio della fase follicolare, sia i livelli di estrogeni che di progesterone sono bassi. Man mano che ci si avvicina all'ovulazione i livelli di estrogeni aumentano fino a raggiungere un picco massimo e diminuiscono drasticamente immediatamente dopo l'ovulazione.

Nella seconda fase, luteinica, i livelli sia di estrogeni che di progesterone aumentano, con concentrazioni di progesterone molto più alte rispetto a quelle di estrogeni. (Albert & Newhouse, 2019)

È stato dimostrato che i sintomi depressivi e i cambiamenti dei livelli ormonali ovarici sono correlati e che le donne con una precedente storia di depressione sono più predisposte alle fluttuazioni dell'umore durante le fasi del ciclo mestruale.

In particolare, si è visto che periodi con livelli bassi di estrogeni possono aumentare il rischio di sviluppo della depressione in donne vulnerabili. Questo perché influiscono sulla regolazione dell'umore, sullo stress e sui sistemi cognitivi. (Albert & Newhouse, 2019)

Tra i vari meccanismi implicati nell'influenza degli estrogeni sulla modulazione dell'umore, quello maggiormente rilevante riguarda l'interazione degli estrogeni e i neurotrasmettitori serotonina e noradrenalina.

In particolare, alcuni studi dimostrano come gli effetti dell'estradiolo sul sistema serotoninergico, rappresenta uno dei principali sistemi di sviluppo della depressione. (Albert & Newhouse, 2019)

(Booij, 2002) dimostra come livelli di 5-HT bassi hanno una probabilità maggiore di sviluppare disturbi depressivi nelle donne rispetto che negli uomini. La stessa cosa non può essere detta per la noradrenalina. Quindi viene dimostrata una relazione maggiore con 5-HT rispetto a NA.

È stato inoltre dimostrato come l'estradiolo sia in grado di aumentare gli effetti antidepressivi degli SSRI nelle donne e quindi può avere effetti benefici sull'umore agendo sul sistema serotoninergico.

In particolare, può aumentare il rischio di disregolazione dell'umore a seguito di un mancato supporto estrogenico del sistema serotoninergico. (Halbreich et al., 1995)

### **4.3 Differenza degli effetti dello stress nei due sessi nello sviluppo della depressione**

Durante periodi di stress, l'organismo mette in atto una serie di sistemi per ripristinare l'omeostasi, andando a produrre cortisolo che permette di aumentare l'energia disponibile in modo da gestire le richieste del fattore di stress.

Questa risposta allo stress viene regolata dall'asse HPA (ipotalamo-ipofisi-surrene)

A livello ipotalamico viene rilasciato l'ormone CRH (ormone di rilascio della corticotropina), che agisce a livello di ipofisi anteriore determinando il rilascio dell'ormone adrenocorticotropo (ACTH). Quest'ultimo agisce sulla ghiandola surrenalica determinando la secrezione di glucocorticoidi, tra cui il cortisolo, definito appunto come ormone dello stress. (Albert & Newhouse, 2019; Young & Korszun, 2010)

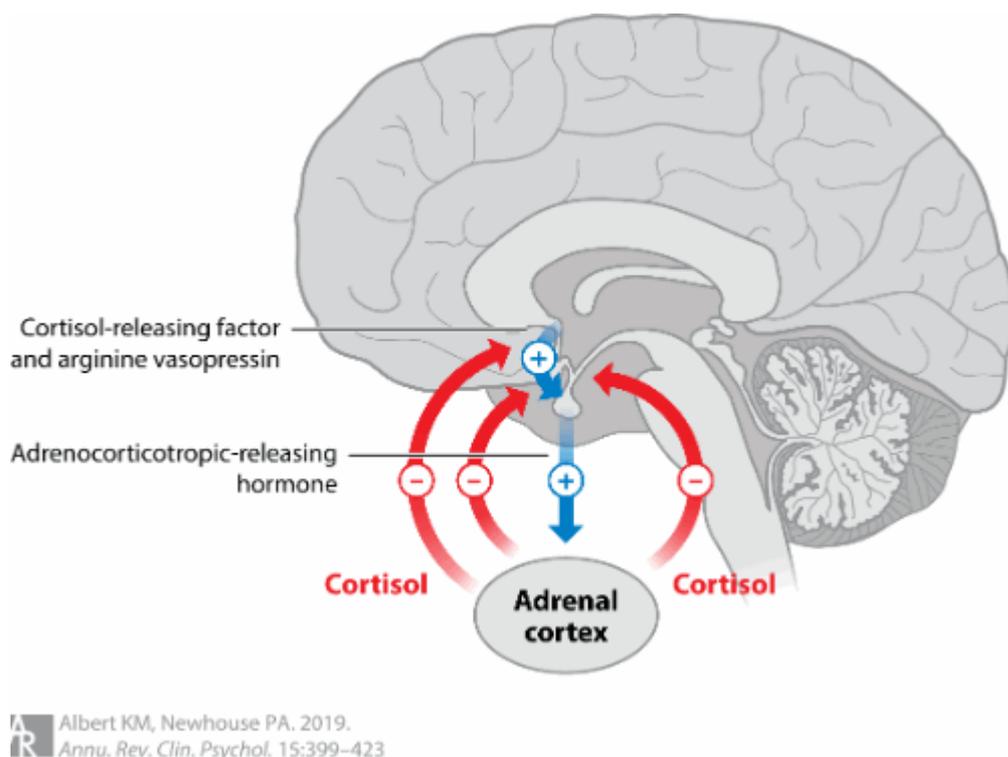


Figura 11: asse HPA. Fonte: (Albert & Newhouse, 2019)

Una regolazione inefficiente dell'asse HPA porta ad un aumento cronico dei livelli di cortisolo e questo è associato ad aumento della pressione sanguigna, malattie arteriose, soppressione della funzione immunitaria e depressione. (Albert & Newhouse, 2019)

Infatti, pazienti con disturbo depressivo maggiore mostrano livelli di cortisolo elevati e una disregolazione dell'asse HPA, dovuta da un feedback attenuato a livello ipotalamico.

In particolare, è stato visto che quest'alterazione è maggiormente presente nelle donne, mostrando delle differenze nel sesso e anche durante le fasi del ciclo ovarico e in gravidanza.

Andando a studiare 32 pazienti (16 depressi e 16 controlli), si è voluto vedere se c'era una differenza nella risposta allo stress nei due sessi.

Lo studio mostra una chiara differenza:

- Nei maschi, pazienti e controlli mostravano la stessa concentrazione di cortisolo;
- Nelle femmine, le pazienti depresse mostravano una concentrazione di cortisolo maggiore rispetto ai controlli.

Sono stati condotti poi studi in cui veniva somministrato metirapone (farmaco in grado di bloccare la secrezione di ACTH) ai pazienti e si è scoperto che nelle donne depresse aumentava di molto la

produzione di CRH a livello centrale, mentre negli uomini la risposta a metirapone risulta essere ridotta.

In generale, si può dire che le donne risultano essere più suscettibili ai fattori di stress nello sviluppo della depressione e questo è probabilmente dovuto all'influenza degli steroidi gonadici sull'asse HPA. Infatti, è stato dimostrato che i livelli di estrogeni sono in grado di modulare il funzionamento del sistema di stress nelle donne. Nel momento in cui i livelli di estrogeni sono bassi, viene mostrata una maggior risposta all'umore negativo e una minore attività dell'ippocampo durante lo stress acuto. (Albert & Newhouse, 2019; Young & Korszun, 2010)

#### **4.4 Farmacoterapia di genere della depressione**

Da un punto di vista farmacocinetico, le differenze tra i due sessi possono essere varie e riguardano principalmente il peso corporeo, il volume del plasma, lo svuotamento gastrico e la produzione di acido gastrico, livelli di proteine plasmatiche, attività enzimatica e differenze nel metabolismo ed eliminazione dei farmaci. In particolare, il corpo femminile ha una percentuale di tessuto adiposo maggiore ed essendo gli antidepressivi dei farmaci lipofili, questi tenderanno ad avere un volume di distribuzione maggiore nelle donne. Inoltre, queste ultime sono soggette ad una minore secrezione di acido gastrico e di conseguenza lo svuotamento gastrico sarà più rallentato rispetto agli uomini.

Un'altra differenza importante sono le varianti dei CYP450 che agiscono in modo diverso in uomini e donne. Ad esempio, il CYP3A4 è enzima epatico in grado di metabolizzare antidepressivi della classe degli SSRI e TCA, e i suoi substrati vengono eliminati molto più velocemente nelle donne rispetto che negli uomini. Viceversa, il CYP2D6 produce composti che vengono eliminati più rapidamente nell'uomo. (Sramek et al., 2016)

Per dimostrare questa differenza di genere nella risposta agli antidepressivi, (Khan et al., 2005) hanno valutato il cambiamento dello stato depressivo secondo la scala Hamilton a 17 elementi (HAM-D 17) in risposta ad antidepressivi o a placebo in uomini e donne.

È stata condotta una metanalisi di 15 studi su 323 pazienti trattati con placebo, SSRI, SNRI e TCA e sono stati raggruppati i dati che comprendevano: HAM-D-17, MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) per confrontare le differenze tra i sessi.

La seguente tabella mostra come l'assegnazione del trattamento nei due sessi va a contribuire in modo significativo sui punteggi di HAM-D-17 e MADRS e questo studio stabilisce e rafforza i risultati di studi precedenti che definiscono che uomini e donne hanno una risposta differenziale a SSRI. Si può notare, infatti, come la risposta antidepressiva con SSRI sia due volte superiore nelle donne rispetto che negli uomini. (Tabella 1)

	Men			Women		
	Placebo	SSRIs	SNRI	Placebo	SSRIs	SNRI
No. of subjects	65	59	22	80	71	26
Mean age $\pm$ SD in years	40.7 $\pm$ 13.4	45.1 $\pm$ 18.3	41.0 $\pm$ 15.6	41.2 $\pm$ 12.9	43.5 $\pm$ 15.2	44.7 $\pm$ 13.9
Percentage of completers	84.6	81.4	77.3	77.5	84.5	80.8
Mean baseline total HAM-D-17 score $\pm$ SD	24.6 $\pm$ 3.3	24.1 $\pm$ 3.4	23.2 $\pm$ 3.3	25.4 $\pm$ 3.2	25.1 $\pm$ 3.2	25.0 $\pm$ 3.7
Mean change in total HAM-D-17 at LOCF $\pm$ SD	-7.4 $\pm$ 7.3	-10.6 $\pm$ 8.1	-12.1 $\pm$ 7.6	-8.8 $\pm$ 7.4	-14.9 $\pm$ 7.0	-14.4 $\pm$ 6.5
Mean baseline total MADRS score $\pm$ SD	31.8 $\pm$ 4.2	30.9 $\pm$ 4.7	30.9 $\pm$ 5.9	31.7 $\pm$ 3.4	31.7 $\pm$ 4.8	31.2 $\pm$ 5.6
Mean change in total MADRS score at LOCF $\pm$ SD	-9.7 $\pm$ 9.4	-12.8 $\pm$ 10.2	-16.7 $\pm$ 11.5	-11.3 $\pm$ 11.1	-19.6 $\pm$ 9.9	-19.2 $\pm$ 10.9
% of responders— $\geq$ 50% reduction from baseline to final visit on HAM-D-17	24.6	47.5	59.1	40.0	64.8	69.2
% of subjects achieving remission—final HAM-D-17 score $\leq$ 7	15.4	35.6	45.5	13.8	45.1	46.2

Tabella 1: dati demografici, punteggi basali, scala di valutazione HAM-D-17 e MADRS per 323 pazienti. Fonte: (Khan et al., 2005)

Un'ulteriore differenza che è stata riscontrata tra uomini e donne è incentrata sulla serotonina; infatti, ci sono una serie di studi che danno prova di una ridotta sintesi di serotonina nelle donne. Questo sembra essere dovuto ad una deplezione acuta di triptofano nel cervello femminile, vista attraverso PET e MRI. (Khan et al., 2005)

Esiste poi un enzima, triptofano pirrolasi, che riduce i livelli di triptofano nel sangue e questo può essere iperattivato nelle donne, probabilmente correlato ai livelli di estrogeni e progesterone che influiscono sulla sintesi di serotonina. Questa iperattività enzimatica va in parte a spiegare la maggior frequenza di depressione nelle donne in età fertile rispetto agli uomini.

## CAPITOLO 5: DEPRESSIONE IN GRAVIDANZA

### 5.1 Fattori di rischio ed epidemiologia

La depressione in gravidanza è una condizione che si verifica in circa una donna su cinque ed è stato riscontrato che è molto più frequente nel periodo prenatale rispetto al post-partum.(Khanghah et al., 2020)

(Szegda et al., 2014) ha valutato che circa dal 4 al 29% delle donne in gravidanza soffre di depressione.

In particolare, i tassi di prevalenza della malattia sono riportati essere al 7,4% nel primo trimestre di gravidanza per aumentare al 12/12,8% nel secondo e terzo trimestre e con un ulteriore aumento nel primo anno dopo il parto.

I fattori di rischio per lo sviluppo della depressione in gravidanza sono molteplici e sono stati riassunti da Khanghah e colleghi, come:

- Storia familiare o personale di depressione
- Giovane età
- Condizione socioeconomica scarsa
- Fumo di sigaretta
- Gravidanza indesiderata
- Storia di aborti o numero di gravidanze precedenti
- Elevato livello di stress nella madre
- Paura del parto
- Sentimenti contrastanti per quanto riguarda la cura del neonato
- Mancanza di sostegno da parte del compagno o della famiglia (Khanghah et al., 2020)

Per quanto riguarda la diagnosi della depressione durante la gravidanza, non sempre è semplice da valutare in quanto i sintomi sono spesso simili a quelli somatici associati alla gravidanza quindi, disturbi del sonno, dell'appetito, diminuzione dell'energia e della libido. È utile quindi, secondo (Wichman & Stern, 2015), valutare i sintomi non somatici, ad esempio la mancanza di interesse nei confronti della gravidanza, anedonia, desiderio di morte passivo o ideazione suicidaria.

La mancata diagnosi e trattamento della depressione in gravidanza può portare a esiti sia materni che neonatali indesiderati.

Khanghah e colleghi hanno effettuato uno studio di coorte su 394 donne incinte, valutate tramite un questionario che andava a definire l'intensità della loro depressione (nessuna, lieve o grave). (Khanghah et al., 2020)

Dai risultati dello studio emerge che il 46,19% delle donne non erano depresse, il 35,28% avevano depressione lieve e il 18,52% depressione grave.

Inoltre, lo studio mostra come le frequenze più alte di sviluppo della depressione appartenevano a casalinghe, livello di istruzione diplomato e alle nullipare (prima gravidanza).

Andando poi a valutare gli esiti della depressione sul neonato, il presente studio mostra come il peso alla nascita di neonati da madri con depressione grave era inferiore a quelli nati da madri con depressione lieve, con un p-value statisticamente significativo ( $p < 0,001$ ). (Tabella 2)

Variabile	Nessuna depressione	Blando	Acuto	valore p
	Media ± DS	Media ± DS	Media ± DS	
Peso (kg)	3143±1,61	3210±2,16	2815±1,51	<0,001
Altezza (cm)	50,60±2,45	50,13±3,38	49,91±2,96	0,17
Circonferenza della testa (cm)	35,72±2,21	35,17±3,72	34,93±1,45	0,06

Tabella 2: la distribuzione di frequenza delle caratteristiche dei neonati in base all'intensità della depressione delle madri. Fonte: (Khanghah et al., 2020)

## 5.2 Trattamento della depressione in gravidanza

Il trattamento della depressione in gravidanza è un argomento molto dibattuto e non esistono dati certi al riguardo. Questo si verifica in quanto la valutazione del rischio/beneficio in gravidanza è più complicata a causa di problemi metodologici ed etici per la mancata possibilità di includere nei trial clinici le gestanti.

In generale, il trattamento della depressione prevede approcci di due tipi: farmacologici e non farmacologici. Ovviamente, il trattamento non farmacologico che include la psicoterapia o la terapia cognitivo-comportamentale, evita l'esposizione del neonato al farmaco, ma non sempre può essere efficace in quanto la paziente deve dimostrare impegno in questo tipo di percorso.

Solitamente, viene preso in considerazione il trattamento farmacologico nel momento in cui la paziente soffre di sintomi depressivi da moderati a gravi. (Wichman & Stern, 2015)

Esiste una classificazione dei rischi che i farmaci possono avere sul neonato, sulla base di quelli che possono essere gli effetti teratogeni. In particolare, vediamo che i farmaci vengono divisi in varie fasce:

- Fascia A: comprende farmaci i cui studi, eseguiti su donne gravide, non hanno mostrato un aumento dei rischi di anomalità fetali in nessun trimestre di gravidanza. Sono i farmaci più sicuri.
- Fascia B: sono farmaci i cui studi sono stati eseguiti su animali e non hanno mostrato nessun effetto avverso in nessun trimestre di gravidanza.
- Fascia C: comprende farmaci i cui studi su animali hanno mostrato un effetto avverso e non sono disponibili studi su donne gravide. In questa fascia bisogna valutare attentamente il rapporto rischio/beneficio.
- Fascia D: in questo caso sono stati fatti studi adeguati e controllati nelle donne gravide ed è stato dimostrato un rischio per il feto, ma alle volte il beneficio del trattamento può superare il potenziale rischio che il farmaco può avere sul neonato.
- Fascia X: in questa fascia sono presenti farmaci i cui studi sia su animali che su donne gravide, hanno dimostrato di causare anomalie e rischi per il feto e sono farmaci controindicati sia in gravidanza che in età fertile.

Nella seguente tabella (Tabella 3), sono riassunti i principali antidepressivi e la loro categorizzazione nelle varie fasce.

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.

Tabella 3: classificazione dei farmaci in base al rischio teratogenico sul feto e categorizzazione dei principali SSRI/SNRI. Fonte: (Goracci et al., 2015)

Goracci e colleghi hanno fatto una revisione in cui sono descritte le varie patologie e malformazioni che possono insorgere nel feto a seguito dell'esposizione ad antidepressivi durante la gravidanza. (Goracci et al., 2015) Si può vedere come i neonati esposti ai triciclici, avevano un basso peso alla nascita, maggiori difficoltà respiratorie, nascita pretermine, ipoglicemia e convulsioni dovute probabilmente dall'interruzione brusca della somministrazione di farmaco.

Altri dati, invece, mostrano come l'esposizione a SSRI o SNRI porta allo sviluppo della sindrome astinenziale con pianto eccessivo, disturbi del sonno, tachipnea, tremori, disturbi gastrointestinali che risolvono spontaneamente a distanza di 3-5 giorni dalla nascita. Questa sindrome viene definita "sindrome da discontinuazione da serotonina" e sembra essere dovuta dall'effetto tossico della

serotonina che si accumula e causa sintomi simili alla sindrome serotoninergica che compare nell'adulto. (Ferreira et al., 2007; Levinson-Castiel et al., 2006)

Un importante punto da considerare è la farmacocinetica degli antidepressivi, infatti, essendo molecole lipofile sono in grado di attraversare la barriera placentare e raggiungere il sangue fetale.

È stato evidenziato che farmaci come citalopram, fluoxetina e fluvoxamina siano in grado di attraversare la barriera placentare in modo significativo, mentre altri come sertralina e paroxetina sono risultati meno presenti a livello fetale. In generale per il gruppo degli SSRI i risultati mostrano una concentrazione nel sangue fetale più bassa del 12-65% rispetto al sangue materno. (Rampono et al., 2009)

### **5.3 SSRI e SNRI in gravidanza: rischi e benefici**

I farmaci più comunemente usati durante la gravidanza sono gli SSRI, con una percentuale del 3-5% di donne che li assumono.

Tra questi il più prescritto è la sertralina, metabolizzata principalmente dai citocromi 2D6 e 2C9, durante la gravidanza subisce delle importanti modificazioni nella cinetica e durante il terzo trimestre c'è una netta diminuzione. È poi stato dimostrato che questo farmaco è presente in minor quantità a livello di cordone ombelicale rispetto agli altri SSRI. (Goracci et al., 2015)

Sono stati fatti degli studi andando a seguire 123.405 gravidanze, da cui sono nati 3764 bambini da donne a cui era stato somministrato un SSRI durante la gravidanza. I dati ottenuti dallo studio mostrano come le gravidanze esposte a SSRI hanno un maggior rischio di sviluppo di difetti cardiovascolari e parto pretermine e un'azione spiccata sembra avercela la sertralina con un'influenza negativa sul peso alla nascita maggiore rispetto a paroxetina, citalopram e fluoxetina. (Colvin et al., 2011)

Per capire se c'è un effettivo aumento del rischio di malformazioni cardiache, è stato fatto uno studio di coorte in cui sono state incluse 949.504 donne gravide nel periodo dal 2000 al 2007 che avevano fatto uso di antidepressivi durante il primo trimestre di gravidanza e si sono confrontate con donne che non utilizzavano antidepressivi.

Nella seguente tabella (Tabella 4) viene indicato il rischio di sviluppo di malformazione cardiaca specifica nei neonati, in base all'esposizione materna agli antidepressivi.

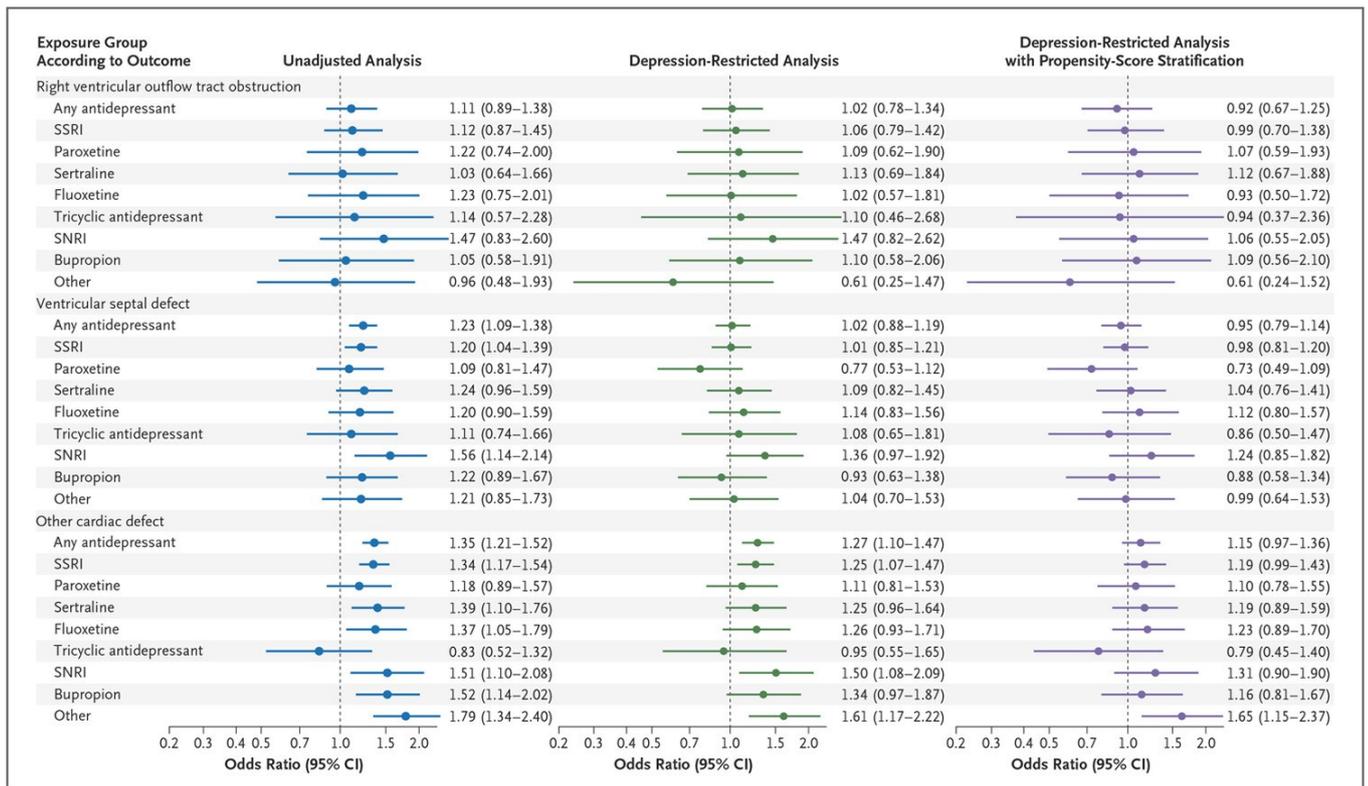


Tabella 4: rischio di malformazione cardiaca specifica nei neonati, in base all'esposizione materna agli antidepressivi. Fonte: (Huybrechts et al., 2014)

Non sono state trovate associazioni tra l'esposizione alla paroxetina e l'ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo destro (1,07) o alla sertralina e il difetto del setto ventricolare (1,04). Infatti, in questo studio non è stata rilevata alcuna associazione significativa tra l'utilizzo dell'antidepressivo e lo sviluppo di malformazioni cardiache nel neonato.

Sicuramente, un fattore importante da considerare è la propensione maggiore all'utilizzo di risorse sanitarie come ecografia, amniocentesi e ecocardiografia del feto, delle donne che soffrono di depressione in gravidanza. Quindi, risulta esserci una maggior possibilità di rilevare delle malformazioni cardiache che altrimenti verrebbero rilevate dopo la nascita. Soprattutto quando si tratta di problematiche più lievi, come ad esempio i difetti muscolari del setto ventricolare, che molto spesso si risolvono durante la prima infanzia. (Huybrechts et al., 2014)

## **5.4 Effetti collaterali e rischi per il neonato**

Alcuni studi mostrano come un'esposizione a SSRI e SNRI porta allo sviluppo di una sindrome astinenziale nel 30% dei neonati, caratterizzata da pianto frequente, tremori, disturbi del sonno, ipertonicità, tachipnea e disturbi gastrointestinali che nella maggior parte dei casi si risolvono spontaneamente nel giro di 3-5 giorni.

Questo tipo di sintomi si verificano principalmente con la somministrazione di venlafaxina e la tossicità sembra essere dovuta dagli effetti anticolinergici quali ritenzione urinaria e ostruzione intestinale.

Per quanto riguarda invece gli effetti a lungo termine degli antidepressivi, con l'assunzione di SSRI alcuni studi hanno evidenziato delle alterazioni dello sviluppo e della capacità di controllo motorio nel bambino. Tuttavia, negli studi di coorte e retrospettivi, è difficile controllare i vari fattori a cui può essere esposto un bambino durante la gravidanza. (Goracci et al., 2015)

Per andare a valutare lo sviluppo fisico e mentale dei bambini nati da madri che facevano uso di antidepressivi e madri che invece non li usavano, è stato fatto uno studio di follow up. In questo studio venivano reclutate donne che soffrivano di disturbo depressivo maggiore (MDD) e tra queste 13 donne non sono state trattate con antidepressivi ma solo con psicoterapia durante la gravidanza, mentre 31 donne assumevano SSRI.

In particolare, di queste 31 donne, il 48% assumeva sertralina; il 23% fluoxetina; il 26% paroxetina e il 3,2% fluvoxamina.

Per andare a valutare il follow-up sono stati inizialmente valutati gli aspetti fisici dei nati da madri depresse e successivamente sono stati fatti esami neurologici e dismorfologici in bambini con età compresa tra il 6 mesi e i 40 mesi. (Casper et al., 2003)

	Bambini non esposti a farmaci durante la gravidanza (n = 13)	Bambini esposti a farmaci durante la gravidanza (n = 31)	$\chi^2$ o <i>t</i>	Valore <i>P</i>
<b>Alla nascita</b>	<b>Frequenza (%)</b>			
Pretermine	1/13 (8)	1/31 (3)	.39	.53
Primo nato	13/5 (38)	15/31 (48)	4.02	.55
Ricovero in terapia intensiva neonatale	0/13 (0)	31/7 (23)	3.62	.06
Allattamento al seno	13/11 (85)	28/31 (90)	.30	.59
Farmaci SSRI durante l'allattamento al seno	3/13 (23)	17/31 (55)	3.73	.05
	<b>Media (SD)</b>			
Età gestazionale (settimana)	38,7 (1,5)	39,1 (1,1)	.88	.38
Peso alla nascita (g)	3363 (498,5)	3394 (432,2)	.21	.84
Lunghezza alla nascita (cm)	49,7 (7,2)	50,3 (2,5)	.29	.78
APGAR a 1 min	8,2 (1,2)	7,0 (1,9)	2.07	.05
APGAR a 5 min	9,0 (0)	8,4 (1,0)	3.20	.00
<b>Al follow-up:</b>				
Età (mese)	17,7 (8,7)	12,9 (9,6)	1.57	.12
Peso (%)	46,7 (27,4)	48,4 (29,4)	.18	.86
Altezza (%)	49,7 (30,1)	41,9 (28,0)	.82	.42
Circonferenza fronto-occipitale %	50,3 (28,1)	54,2 (25,9)	.45	.66

Tabella 5: caratteristiche fisiche dei bambini nati da madri depresse esposti a SSRI e non esposti. Fonte: (Casper et al., 2003)

In questa tabella (Tabella 5) si può notare come non ci sono differenze significative per quanto riguarda l'età gestazionale, nascite premature, peso e lunghezza alla nascita nei due gruppi. Si osservano però dei punteggi di APGAR più bassi nei bambini esposti al farmaco rispetto ai non esposti. Inoltre, si può osservare una maggior tendenza al ricovero in terapia intensiva neonatale per i bambini esposti agli antidepressivi durante il terzo trimestre di gravidanza che avevano difficoltà respiratorie o aspirazione di meconio.

Come visto in precedenza, tra i 6 e i 40 mesi i bambini venivano sottoposti ad esami per la valutazione del neurosviluppo e dismorfofologico.

Tra i due gruppi non sono state riscontrate differenze significative, anche se si è visto che un'esposizione prenatale agli SSRI può avere degli effetti sullo sviluppo e sul controllo motorio, maggiormente presenti nei bambini allattati da madri che fanno uso di SSRI. Questo sembra essere dovuto dal fatto che il sistema serotoninergico ha un'importante influenza sulla regolazione del tono muscolare e sui risultati motori. (Casper et al., 2003)

## **5.5 Trattamento vs non trattamento**

Diversi studi dimostrano come il mancato trattamento dei disturbi psichici in gravidanza possa determinare un aumento del rischio di complicanze ostetriche quali aborti spontanei, travaglio precoce, basso peso alla nascita e basso indice di Apgar. Questo viene valutato attraverso la misurazione dei valori di cortisolo che aumentano nel momento in cui si soffre di disturbi depressivi.

Un altro importante punto da tenere in considerazione è la sospensione del trattamento durante la gravidanza, che potrebbe portare la donna ad avere ricadute depressive con delle conseguenze sullo stile di vita e sulla gravidanza (mancate visite ginecologiche, uso di sostanze, dieta scorretta, fumo e alcool), oltre che ad un aumento del rischio di sviluppo della depressione post partum.

In generale, al momento, gli SSRI risultano essere i farmaci antidepressivi di prima scelta per il trattamento della depressione in gravidanza in quanto hanno dimostrato di avere un rischio teratogenico molto basso, quasi sovrapponibile ai controlli non trattati.

Nonostante questo, non esistono linee guida specifiche, bensì solo delle raccomandazioni che definiscono il corretto utilizzo dell'antidepressivo. Queste dicono che nel momento in cui deve essere utilizzato, gli SSRI sono quelli di prima scelta e la dose deve essere la minima dose efficace a trattare i sintomi per evitare che ci siano dei picchi di assorbimento troppo elevate a livello fetale. Inoltre, è bene evitare terapie di associazione e ridurre gradualmente la dose nelle settimane che precedono il parto per evitare nel neonato fenomeni di tossicità e i sintomi da sospensione.

Infine, viste le evidenze sul rischio a livello cardiaco, si consiglia un regolare monitoraggio strumentale tramite ecocardiogramma ed ecografia con ultrasuoni ad alta risoluzione per valutare lo sviluppo fetale durante la gestazione. (Goracci et al., 2015)



# CAPITOLO 6: PROBIOTICI IN GRAVIDANZA PER IL TRATTAMENTO DELLA DEPRESSIONE

## 6.1 Definizione di microbiota e di probiotici

Il microbiota intestinale viene considerato come “organo invisibile” dell’organismo in quanto è costituito da un’ampia e diversificata varietà di microrganismi che esplicano una serie di funzioni quali: acquisizione di energia, conservazione integrità intestinale, protezione dalle infezioni e azione sull’immunità. (Swanson et al., 2020)

Esiste un’importante relazione bidirezionale tra l’intestino e il cervello, in grado di coinvolgere anche il sistema immunitario, endocrino e metabolico. Infatti, a livello intestinale vengono prodotte citochine, come IL-1 e IL-6 (interleuchina-1 e interleuchina-6), le quali possono raggiungere il cervello tramite il flusso sanguigno. In generale, le citochine non sono molecole in grado di attraversare la barriera ematoencefalica (BEE), ma esistono dei punti in cui la BEE non è completamente chiusa come ad esempio a livello di ipotalamo, dove le citochine sono in grado di attraversarla determinando il rilascio di cortisolo e attivando l’asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA). (Sherwin et al., 2016)

Inoltre, a livello intestinale vengono prodotti acidi grassi a corta catena (SCFA) che sono in grado di attivare il sistema immunitario determinando la differenziazione delle cellule T e controllano la produzione di citochine infiammatorie. È in grado poi di metabolizzare il glutammato, favorendo la formazione di altri metaboliti come la serotonina e il GABA (acido gamma-aminobutirrico). Queste molecole non hanno azione a livello centrale in quanto non sono in grado di attraversare la BEE, ma a livello enterico riescono a stimolare indirettamente la funzione cerebrale svolgendo un importante ruolo su ansia e depressione. (Merkouris et al., 2024)

I probiotici sono organismi vivi che sono in grado di migliorare la salute dell’ospite se assunti nelle giuste quantità. In particolare, è stato dimostrato come questi siano in grado di diminuire la quantità di microrganismi e agenti patogeni a livello intestinale, di ridurre flatulenza e gonfiore addominale e migliorare la regolarità intestinale. Ma possono anche agire a livello di altri distretti corporei; infatti, rafforzano il sistema immunitario, migliorano la funzione della pelle e hanno azione di protezione a livello di DNA, proteine e lipidi dal danno ossidativo.

Infine, un ruolo molto importante svolto dai probiotici è quello del miglioramento della comunicazione bilaterale tra intestino e cervello. Questo perché il microbiota intestinale è in stretta

relazione con il sistema immunitario e nervoso essendo in grado di produrre delle sostanze neuroattive quali serotonina e GABA. (R. Huang et al., 2016a)

In molti studi è stata dimostrata una correlazione tra la disbiosi e alcune patologie quali schizofrenia, ansia e depressione e sono stati proposti diversi meccanismi che prendono in considerazione sostanze come acidi grassi a corta catena, acidi biliari e neurotrasmettitori che vanno ad agire a livello di sistema nervoso centrale determinando neuroinfiammazione. (Desai et al., 2021)

## 6.2 Utilizzo dei probiotici per il trattamento della depressione

Alcuni studi fatti sugli animali hanno mostrato che l'uso dei probiotici può portare ad un miglioramento dei sintomi depressivi grazie all'aumento dei livelli plasmatici di triptofano e una riduzione della concentrazione di serotonina nella corteccia frontale.

Un'attenzione particolare è stata posta su due batteri: *Lactobacillus helveticus* e *Bifidobacterium longum*. Si è visto infatti che l'assunzione regolare di queste specie porta ad un miglioramento dei livelli di stress e dei punteggi depressivi.

Oltre a questi, anche il *Bifidobacterium infantis*, ha mostrato un miglioramento dell'umore in quanto si è visto essere in grado di attenuare le risposte immunitarie proinfiammatorie e aumentare la concentrazione di triptofano. (R. Huang et al., 2016a)

Goh e colleghi in una revisione sistematica e una meta-analisi sono andati ad analizzare l'effetto del consumo dei probiotici sulla sindrome depressiva hanno valutato studi in doppio cieco, randomizzati e controllati con placebo. (Akkasheh et al., 2016; Chung et al., 2014; Cipriani et al., 2018; Ghorbani et al., 2018; Kazemi et al., 2019; Messaoudi et al., 2011a; Michalickova et al., 2016; Roman et al., 2018) In totale gli studi erano 19 e i partecipanti (n=1901) sono stati randomizzati al gruppo trattato con probiotici (n=1030) e quello trattato con placebo (n=871). (Goh et al., 2019)

I pazienti con MDD in alcuni studi venivano trattati con il farmaco antidepressivo in associazione ai probiotici, mentre in altri studi veniva trattato esclusivamente con probiotici. Si è notato che nel complesso, 10 studi mostrano un miglioramento dei sintomi depressivi dopo la somministrazione con probiotici; i restanti non mostrano effetti. (Akkasheh et al., 2016; Chung et al., 2014; Cipriani et al., 2018; Ghorbani et al., 2018; Kazemi et al., 2019; Messaoudi et al., 2011a; Michalickova et al., 2016; Mohammadi et al., 2016; Nishihira et al., 2014; Östlund-Lagerström et al., 2015; Pinto-Sanchez et al., 2017; Raygan et al., 2018, 2019; Roman et al., 2018; Romijn et al., 2017; Sashihara et al., 2013; Shinkai et al., 2013; SIMRÉN et al., 2010; Slykerman et al., 2017a; Steenbergen et al., 2015)

Durante la procedura di valutazione degli studi, si è potuto notare come i probiotici siano in grado di migliorare i sintomi depressivi nel MDD in modo maggiore rispetto al placebo. Inoltre, a seguito del test per le differenze dei sottogruppi, si è visto che la somministrazione contemporanea di antidepressivi e probiotici o solo dei probiotici, non mostra differenze significative ( $X^2=0,00$ ,  $df=1$ ,  $P=0,97$ ).

Nella tabella 6 vengono mostrati i risultati dei probiotici sui sintomi depressivi sulla base del numero di probiotici e come si può notare, più ceppi di probiotici utilizzati assieme riducono significativamente la depressione rispetto all'utilizzo di un singolo ceppo.

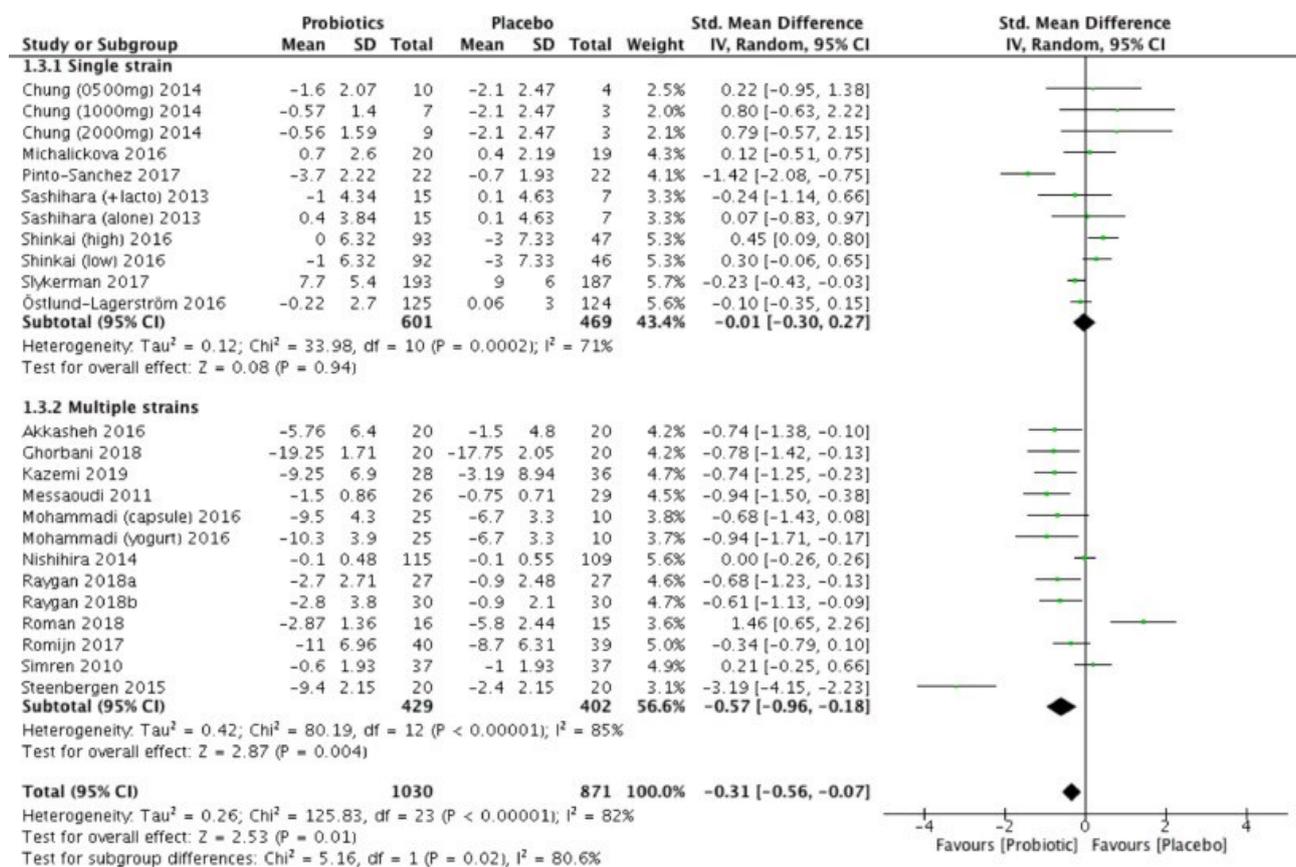


Tabella 6: effetti dei probiotici sui sintomi depressivi in base al numero di ceppi batterici. Fonte: (Goh et al., 2019)

Andando ad analizzare i possibili meccanismi in grado di spiegare gli effetti antidepressivi dei probiotici, potrebbero essere molteplici. In primo luogo, sono in grado di attenuare l'iperattività dell'asse HPA, diminuendo quindi la produzione di cortisolo; normalizzano la risposta immunitaria e diminuiscono la concentrazione di marcatori dell'infiammazione. Inoltre, è stato visto che gli acidi grassi a corta catena (SCFA) prodotti dai microbi intestinali, sono molto importanti nella

comunicazione tra intestino e cervello, hanno importanti proprietà immunomodulatorie e facilitano la produzione di serotonina da parte dell'organismo.

Infine, i batteri intestinali sono in grado di regolare il metabolismo del triptofano e di conseguenza la sintesi di neurotrasmettitori. (Goh et al., 2019)

Anche nella revisione di Merkouris et al. del 2024 molti studi mostrano un netto miglioramento dei sintomi depressivi nei pazienti trattati con probiotici rispetto a quelli trattati con placebo, in particolare per quelli con un'elevata compliance al trattamento. (Merkouris et al., 2024)

Altri due studi hanno mostrato come l'assunzione regolare di integratori probiotici sia in grado di migliorare ansia e depressione negli studenti che soffrono di ansia lieve e moderata. (R. Huang et al., 2016b; Wallace & Milev, 2017)

Nella stessa revisione sono stati presi in considerazione anche altri studi in cui non sono stati riscontrati effetti su ansia e depressione. Ad esempio, il ceppo probiotico *Lactobacillus plantarum* è stato somministrato a pazienti con sintomi depressivi per 12 settimane e non sono state notate differenze significative rispetto al placebo. (Rudzki et al., 2019)

Merkouris e colleghi hanno dimostrato una importante correlazione tra probiotici e infiammazione a livello intestinale. Infatti, molti studi mostrano come l'assunzione di probiotici riduce in modo significativo i livelli di cortisolo sierico e sono in grado di stimolare indirettamente le risposte immunitarie infiammatorie. Si è notato infatti, che a seguito della somministrazione di probiotici, i livelli di citochine infiammatorie (come IL-6) diminuivano nel plasma, portando ad un miglioramento dei sintomi depressivi. Oltre a queste citochine, veniva anche modificata la ricchezza del genere *Akkermansia*, associato a proinfiammazione e depressione, con un miglioramento dei sintomi di quest'ultima. (Merkouris et al., 2024)

### **6.3 Microbiota materno e influenza sul feto in gravidanza**

È stato dimostrato in molti studi come il microbiota materno sia in grado di influenzare direttamente e indirettamente lo sviluppo della placenta e del feto, in particolare, del suo sistema immunitario.

Lo sviluppo del microbiota neonatale è determinato da vari fattori, come lo stato di salute materno, la dieta, l'utilizzo di farmaci e le modalità di parto e questo incide anche sul suo sistema immunitario, che, quando alterato può portare allo sviluppo di alcune patologie quali obesità, diabete e allergie. (Gomez de Agüero et al., 2016)

Di conseguenza, l'interazione tra madre e feto durante la gravidanza e il parto è molto importante soprattutto per lo sviluppo immunitario del feto. È stato visto infatti che il microbiota materno, in particolare, i suoi sottoprodotti come DNA, frammenti cellulari e metaboliti hanno un ruolo chiave nell'immunità fetale. Oltre al microbiota intestinale materno, un ruolo chiave lo hanno anche il microbiota vaginale, con il quale il neonato viene a contatto durante il parto vaginale e che grazie alla presenza di un'elevata quantità di *Lactobacillus* e una bassa diversità, viene considerato protettivo, e il microbiota orale materno. È stato infatti visto come le malattie parodontali in gravidanza siano molto più frequenti per un cambiamento importante a livello ormonale e fisiologico e di conseguenza vengono favorite le infiammazioni orali; a queste vengono poi associati esiti gravidici come parti pretermine, preeclampsia e basso peso alla nascita. (Walker & Iyengar, 2015)

Durante la gravidanza il microbioma intestinale della madre subisce delle variazioni importanti. Si nota infatti un aumento della concentrazione di proteobatteri e attinobatteri e una riduzione degli acidi grassi a corta catena (SCFA) con l'avanzare della gestazione. (Koren et al., 2024)

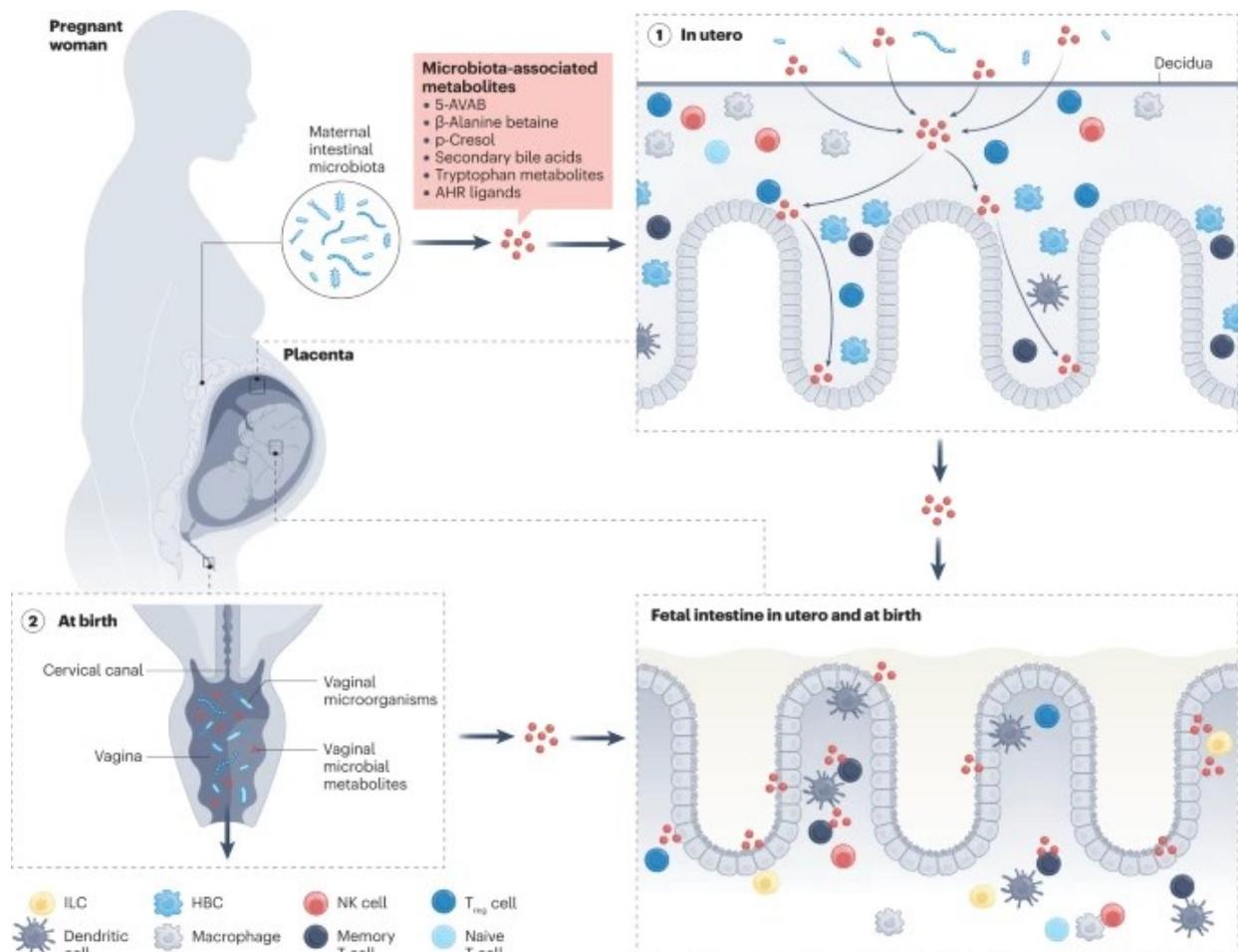


Figura 12: influenza del microbiota intestinale e vaginale sullo sviluppo del sistema immunitario fetale. Fonte: (Koren et al., 2024)

Per dimostrare l'influenza del microbiota intestinale sullo sviluppo immunitario del feto, sono stati fatti degli studi su topi germ-free, quindi senza microbiota intestinale, ed è stato notato che, per quanto riguarda i metaboliti osservati, era presente una concentrazione minore di 5-AVAB (trimetilati 5-aminovalerico betaina),  $\beta$ -alanina betaina e TMAO (trimetilammina N-ossido). I primi due sono metaboliti batterici, il terzo invece è il prodotto finale del metabolismo intestinale della colina assunta attraverso il cibo e della carnitina. 5-AVAB e TMAO svolgono un importante ruolo nel metabolismo lipidico e sviluppo cerebrale fetale. (Koren et al., 2024; Pessa-Morikawa et al., 2022)

Inoltre, altri studi mostrano come i linfociti T risiedano a livello di compartimenti tissutali in utero e la loro reattività è nei confronti di antigeni batterici. Quindi, già durante la gestazione il sistema immunitario del feto produce cellule della memoria antigene-specifiche.

Emerge inoltre come esista una forte interconnessione tra i cambiamenti batterici e le modalità con cui la microglia risponde ai fattori di stress ambientale e come lo stress prenatale vada ad inibire crescita e sviluppo dei neuroni. (Doroftei et al., 2022)

Doroftei e colleghi hanno effettuato uno studio clinico andando ad esaminare la flora gastrointestinale di neonati a 2,5 mesi di età e valutando come essa influenzi il temperamento a 6 mesi. Notarono come le specie batteriche *Bifidobacterium* e *Streptococcus* sono in grado di modellare l'emoattività positiva, ossia tutte quelle emozioni che mantengono alto il tono dell'umore e prevengono dallo sviluppo di sintomi depressivi. (Doroftei et al., 2022)

Un'altra strategia utilizzata è stata quella di valutare le associazioni microbiche a 1, 6 e 12 mesi e si è notato come gli individui con una maggiore concentrazione di *Bacteroidetes* avevano risultati più promettenti in termini di ricettività e linguaggio espressivo rispetto agli individui con i gruppi *Faecalibacterium* e *Ruminococcaceae*. (Carlson et al., 2018)

## **6.4 Trattamento della depressione in gravidanza con probiotici**

Come trattato nei capitoli precedenti, la depressione perinatale è un importante problema di salute pubblica che può avere ripercussioni sia sulla madre nel post-parto, sia sul neonato. Infatti, i sintomi depressivi possono causare nel bambino sia prima che dopo il parto, dei rallentamenti nello sviluppo con esiti come, ad esempio, il basso peso alla nascita e parti pretermine.

Inoltre, si tratta di un disturbo che può influenzare negativamente la capacità della madre di prendersi cura e legarsi al suo bambino e incidere sulla qualità di vita. (Pearlstein et al., 2009)

Nell'ultimo ventennio, sono stati condotti diversi studi clinici e diverse meta-analisi che miravano a studiare gli effetti dei probiotici sui sintomi depressivi in gravidanza e post-partum.

In uno studio clinico pubblicato nel 2011 randomizzato in doppio cieco, 25 soggetti con cortisolo libero urinario tra 10 e 50 ng/mL al basale hanno ricevuto una formulazione probiotica orale contenente  $3 \times 10^9$  UFC di *Lactobacillus helveticus* R0052 e *Bifidobacterium longum* R0175 o un placebo per 30 giorni. La depressione e l'ansia sono state valutate secondo la Perceived Stress Scale (Cohen et al., 1983), la Hospital Anxiety and Depression Scale (Zigmond & Snaith, 1983) e la Hopkins Symptom Checklist-90. (Derogatis et al., 1974)

I partecipanti che hanno assunto probiotici hanno sperimentato significativamente meno ansia e depressione rispetto al gruppo di controllo. (Messaoudi et al., 2011b) Inoltre, la somministrazione di una miscela di quattro ceppi probiotici (*B. lactis* BB12 ( $1,25 \times 10^{10}$  UFC), *S. thermophilus* ( $1,2 \times 10^9$  UFC), *L. bulgaricus* ( $1,2 \times 10^9$  UFC) e *Lactococcus lactis* ( $1,2 \times 10^9$  UFC)) due volte al giorno a 12 donne sane senza sintomi gastrointestinali o psichiatrici nel corso di quattro settimane è stata correlata a una diminuzione dell'attività cerebrale in risposta a un compito di attenzione emotiva nelle regioni cerebrali che elaborano le informazioni sensoriali ed emotive. Pertanto, si è ipotizzato che i probiotici possano modulare l'attività metabolica del microbiota ospite, portando alla produzione di metaboliti che influenzano l'attività del sistema nervoso. (Tillisch et al., 2013)

In uno studio clinico randomizzato in doppio cieco, un gruppo multietnico di 230 donne obese in gravidanza ha ricevuto capsule di probiotici (*L. rhamnosus* GG e *B. lactis* BB12, con una quantità minima di  $6,5 \times 10^9$  unità formanti colonie) o placebo. I partecipanti sono stati valutati al basale (tra la 12<sup>a</sup> e la 17<sup>a</sup> settimana di gestazione) e nuovamente alla 36<sup>a</sup> settimana di gestazione, esaminando depressione, ansia, salute funzionale e benessere fisico.

I risultati hanno indicato che i probiotici non hanno avuto effetti significativi sugli esiti di salute mentale, compresa l'ansia, il benessere fisico e il benessere mentale. (Pearlstein et al., 2009)

Tuttavia, un'analisi di sottogruppo di una recente meta-analisi ha dimostrato che, sebbene l'integrazione di probiotici non abbia avuto un effetto complessivo significativo sull'umore nei soggetti sani, ha avuto un beneficio statisticamente significativo nei pazienti con sintomi depressivi lievi o moderati. (Ng et al., 2018) Pertanto, è necessaria ulteriore ricerca per comprendere appieno il ruolo dei probiotici nelle persone con depressione clinicamente diagnosticata.

Una revisione sistematica del 2021 ha valutato l'azione di questi probiotici nella riduzione del rischio di sviluppo di problemi mentali nel periodo prenatale. (Desai et al., 2021)

Sono stati inclusi un totale di tre studi, pubblicati tra il 2016 e il 2020, ed erano tutti caratterizzati dalla somministrazione alle pazienti di soli probiotici in capsule o sotto forma di formula arricchita con yogurt, senza l'aggiunta di prebiotici. (Dawe et al., 2020; Mirghafourvand et al., 2016; Slykerman et al., 2017b)

Il primo studio ha previsto la somministrazione di una capsula al giorno contenente solo *Lactobacillus rhamnosus*; il secondo prevedeva la somministrazione di una capsula contenente *Lactobacillus rhamnosus* e *Bifidobacterium lactis*; l'ultimo invece prevedeva la somministrazione di yogurt arricchito di probiotici e contenente due ceppi, *Lactobacillus acidophilus* e *Bifidobacterium lactis*. Tutti gli studi prevedevano il confronto con il placebo. (Desai et al., 2021)

Per valutare il miglioramento dei sintomi depressivi è stata utilizzata la scala EPDS (Edinburgh Postnatal Depression Scale).

In una prima metanalisi, andando a confrontare i partecipanti dei due studi nei punteggi della depressione, si è potuta notare una grande eterogeneità dovuta alle tempistiche di durata del trattamento. Nel primo studio la somministrazione avveniva dalle 12 alle 17 settimane, fino alla 36a settimana di gestazione; nel secondo invece si procedeva con la somministrazione fino a 6 mesi dopo il parto. (Dawe et al., 2020; Slykerman et al., 2017b)

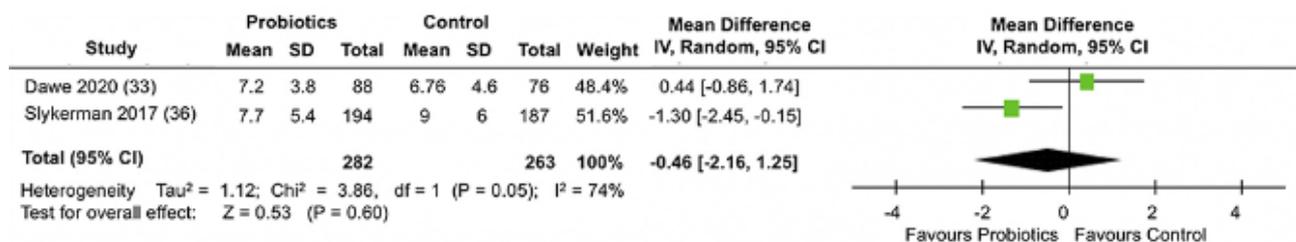


Tabella 7: metanalisi dell'effetto dell'integrazione probiotica sui punteggi EPDS nel periodo perinatale. Fonte: (Desai et al., 2021)

Come si può vedere dalla tabella 7, i risultati non hanno dimostrato differenze significative tra gruppo trattato con probiotici e gruppo non trattato ma gli studi erano eterogenei a causa di differenze nello studio delle popolazioni, perciò, è stato necessario fare un aggiustamento, utilizzando solo i dati ottenuti dalla percentuale di partecipanti che hanno ottenuto un punteggio di EPDS superiore al cut-off.

In tabella 8, infatti, si può notare come i risultati sono più omogenei e i partecipanti ai gruppi probiotici hanno ottenuto una riduzione lieve dei punteggi EPDS rispetto al placebo, anche se non statisticamente significativa.

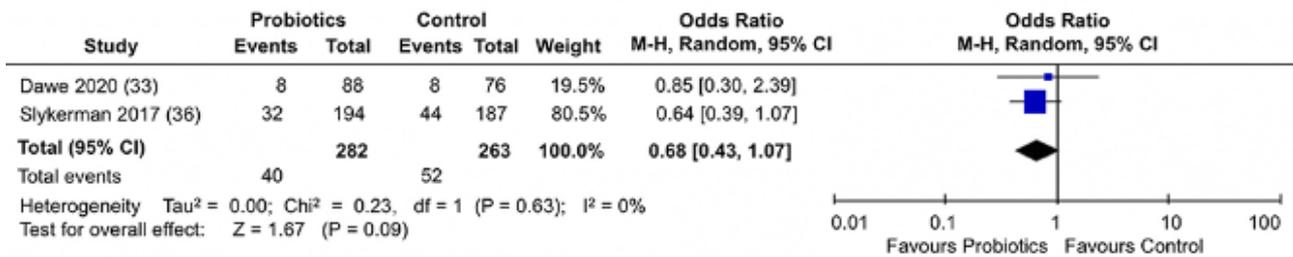


Tabella 8: metanalisi con dati aggiustati dove i partecipanti hanno ottenuto un punteggio di depressione EPDS superiore al cut-off. Fonte: (Desai et al., 2021)

In una metanalisi condotta l'anno successivo da Trifković e colleghi, emerge come nel totale di 512 donne che facevano uso di probiotici durante la gravidanza e fino a 6 mesi dopo il parto, non c'erano differenze significative nei punteggi EPDS sulla depressione tra i gruppi trattati e non trattati. Questo però sembra dipendere dall'elevata eterogeneità presente tra i due studi (I<sup>2</sup>=78%). (Tabella 9) (Hulkkonen et al., 2021; Slykerman et al., 2017c; Trifković et al., 2022)

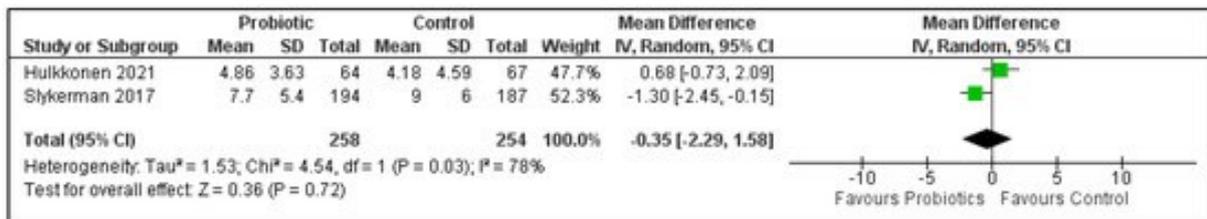


Tabella 9: metanalisi dell'effetto dell'integrazione probiotica per le donne in gravidanza e dopo il parto sul punteggio della depressione EPDS. Fonte: (Trifković et al., 2022)

Oltre a questo, è stata anche valutata l'efficacia dell'integrazione probiotica in neonati con coliche e il punteggio EPDS della depressione nelle madri. I neonati hanno ricevuto tutti il ceppo *Limosilactobacillus reuteri* per un mese. Un miglioramento significativo dei sintomi depressivi materni è stato riscontrato solo in uno dei due studi. Rimane comunque un'elevata eterogeneità tra i due studi. (Tabella 10). (Trifković et al., 2022)

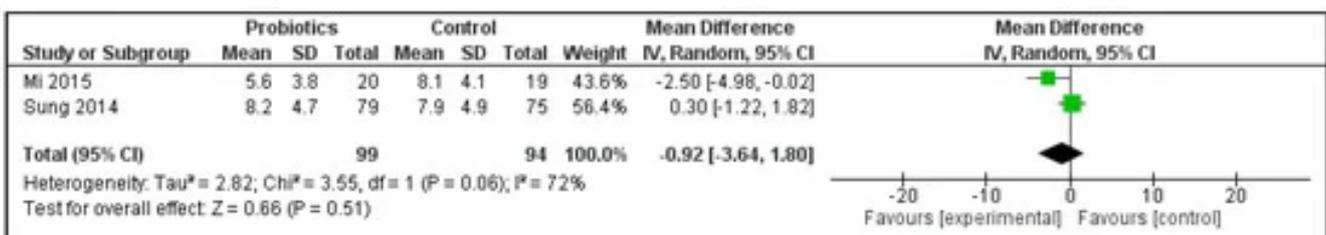


Tabella 10: metanalisi dell'effetto dell'integrazione probiotica di neonati con coliche sul punteggio EPDS della depressione delle madri. Fonte: (Trifković et al., 2022)

Infine, un'altra revisione e metanalisi, che comprende quattro studi effettuati su donne in gravidanza e in allattamento per valutare l'efficacia dei probiotici nella riduzione della depressione e dell'ansia è stata pubblicata nel 2023. (Halemani et al., 2023)

I ceppi probiotici maggiormente utilizzati sono stati:

- per quanto riguarda il singolo ceppo: *Lactobacillus rhamnosus*, *L. brevis*
- per il ceppo combinato: *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, in particolare *B. animalis*, *B. longum* e *B. brevis*.

*Lactobacillus* e *Bifidobacterium* sono ceppi probiotici che per le loro caratteristiche, hanno dimostrato di migliorare la funzione del sistema immunitario, di ridurre l'infiammazione e rispondono alla formazione di acidi grassi a corta catena. (Halemani et al., 2023)

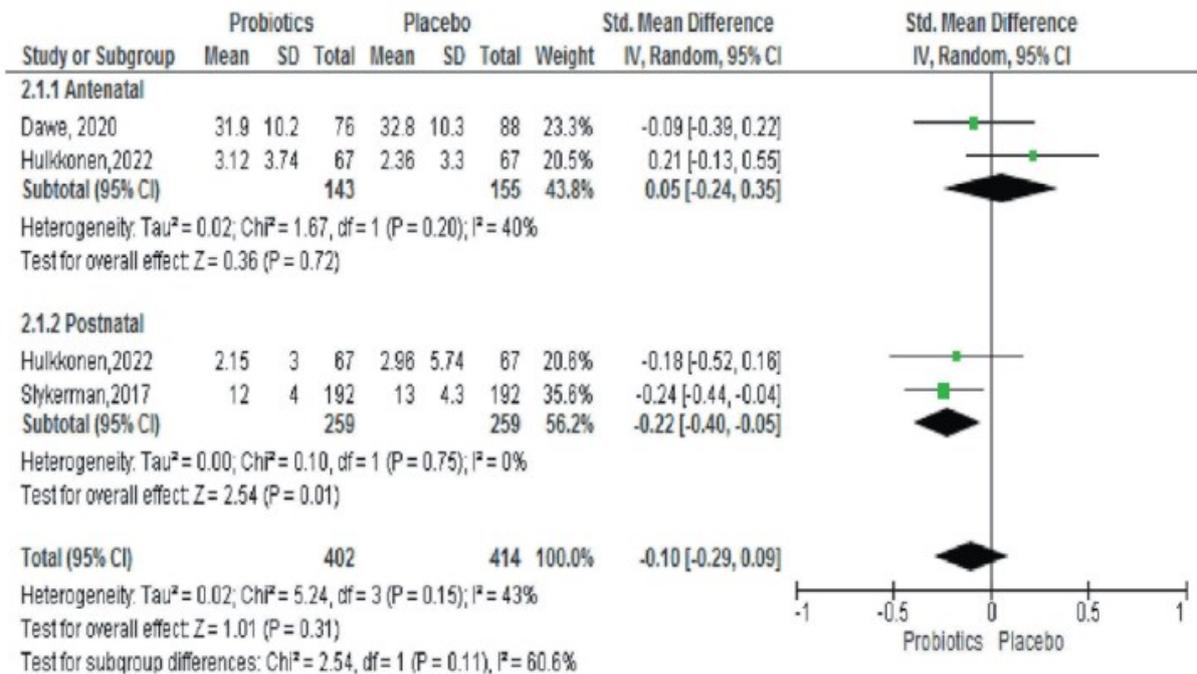


Tabella 11: metanalisi sull'effetto dei probiotici sulla depressione. Fonte: (Halemani et al., 2023)

In tabella 11 si può notare come nel periodo prenatale ci sia eterogeneità nei risultati dei due studi sul miglioramento dei sintomi depressivi con l'utilizzo dei probiotici; per quanto riguarda invece la fase post-natale, l'efficacia è spostata verso il trattamento con i probiotici rispetto al placebo.

È stato infatti dimostrato che un microbiota neonatale sano e sviluppato, diminuisca la distensione addominale e la durata delle coliche, migliorando in modo indiretto anche la salute mentale della madre. (Halemani et al., 2023)

Andando quindi a valutare i 7 studi clinici inclusi della revisione sistematica di Trifkovič e colleghi, solo in 3 studi si potevano osservare dei miglioramenti significativi dei sintomi depressivi e questo può essere dovuto a due ragioni:

- La selezione del ceppo probiotico, in quanto solo alcuni ceppi batterici sono efficaci nel miglioramento dei sintomi depressivi;
- L'aumento di ansia connessa al parto che la donna deve affrontare. (Trifkovič et al., 2022; Wu et al., 2022)



## CAPITOLO 7: CONCLUSIONI

In questo elaborato, lo scopo principale era quello di valutare l'efficacia dei probiotici nel trattamento della depressione in gravidanza rispetto agli antidepressivi SSRI/SNRI, andando ad analizzare gli studi clinici e gli studi di meta-analisi presenti in letteratura.

Come già visto nei capitoli precedenti, l'utilizzo di SSRI/SNRI durante la gravidanza è stato associato a parti pretermine e basso peso alla nascita. Inoltre, nel 30% dei neonati, nati da madri che avevano fatto uso di SSRI e SNRI durante la gravidanza, si è notato lo sviluppo di una sindrome astinenziale caratterizzata da pianto frequente, tremori, disturbi del sonno, ipertonicità, tachipnea e disturbi gastrointestinali. Oltre a questo, tra gli effetti a lungo termine, si è notata un'alterazione dello sviluppo e della capacità di controllo motorio nel bambino. Un'ulteriore problematica è legata ai rischi a livello cardiaco, che devono essere monitorati durante tutta la gravidanza con ecocardiogramma ed ecografia con ultrasuoni ad alta risoluzione.

Nonostante tutto, però, il rischio teratogeno degli SSRI è risultato essere molto basso e quasi sovrapponibile ai controlli non trattati. Risulta quindi essere più rischiosa la mancata terapia di una depressione perinatale rispetto all'utilizzo di questi farmaci a causa delle possibili ricadute che possono portare a conseguenze negative sullo stile di vita e sulla gravidanza, oltre che un aumento del rischio della depressione post partum.

Negli ultimi anni, l'attenzione si sta spostando verso nuove tipologie di trattamento dei disturbi depressivi in gravidanza, tra cui l'utilizzo di probiotici.

È stato ampiamente riconosciuto che gli integratori probiotici gastrointestinali giocano un ruolo importante nella comunicazione tra intestino e cervello. In effetti, sono stati osservati effetti benefici tra le persone con disturbo depressivo maggiore che utilizzano probiotici. Esiste una crescente evidenza sull'esistenza di un asse microbioma-intestino-cervello che consiste in vie bidirezionali che collegano il microbiota alla chimica e al comportamento cerebrale.

Gli elementi che contribuiscono a questo asse includono il sistema immunitario, il sistema neuroendocrino, l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, il sistema nervoso enterico, il nervo vago e il microbiota enterico e cervicovaginale.

La depressione postnatale (PND) è una complicanza comune della gravidanza e può essere seguita da depressione persistente o in alcuni casi anche suicidio. Si tratta di un disturbo che può influenzare negativamente la capacità della madre di prendersi cura e legarsi al suo bambino e incidere sulla sua qualità di vita. Inoltre, la depressione materna è associata a effetti cronici sugli esiti cognitivi, sociali, emotivi e di salute dei bambini. Pertanto, è stata esplorata l'utilità dei probiotici durante la gravidanza

e il periodo postpartum per prevenire i sintomi di depressione e ansia, poiché queste condizioni avranno ripercussioni negative sulla salute, la nutrizione e la cognizione del bambino.

Sono certamente necessarie ulteriori ricerche per meglio chiarire i benefici di questi ultimi, ma al momento le premesse paiono positive.

Il fatto che alcuni studi e alcune meta-analisi indichino un beneficio dei sintomi depressivi e altri no può dipendere da diversi fattori:

- Sono ancora poche le mamme che li usano in modo consapevole, e pochi i medici che li prescrivono a scopo preventivo.
- Un parametro da tenere in considerazione per un corretto utilizzo dei probiotici è la selezione del ceppo da utilizzare nel trattamento. Ad esempio, si evince dagli studi effettuati che il ceppo *Lactocaseibacillus rhamnosus* si è rivelato efficace nella riduzione dei sintomi depressivi materni con un trattamento che prosegue anche nel post partum. L'integrazione invece, con il ceppo *Limosilactobacillus reuteri* nei neonati, risulta efficace nella riduzione delle coliche e, indirettamente, è in grado di ridurre anche i sintomi depressivi nelle madri.
- Il terzo punto riguarda il numero di ceppi batterici utilizzati contemporaneamente. È stato dimostrato come l'integrazione probiotica multiceppo sia più efficace rispetto all'utilizzo del singolo ceppo batterico, in quanto garantisce diversità al microbiota intestinale. Si è infatti visto come l'associazione di *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* migliori la funzione del sistema immunitario e influisca nella riduzione dell'infiammazione e nella risposta alla formazione di acidi grassi a corta catena, rispetto al singolo ceppo.
- Un altro aspetto importante è il tempo di assunzione del probiotico, ed è stato visto come un utilizzo continuativo anche durante l'allattamento prevenga il rischio di sviluppo di depressione post partum e soprattutto migliori lo sviluppo immunitario del neonato.
- Infine, vengono utilizzate diverse scale di misurazione dei sintomi depressivi e questo aumenta l'eterogeneità nel confronto tra i vari studi.

Sono necessari ulteriori studi clinici per provare l'effettiva efficacia dei probiotici nella sindrome depressiva in gravidanza e post-partum e per individuare quale sia la miglior composizione di ceppi e la durata del trattamento, ma il beneficio apportato da un trattamento integrativo con probiotici sembra che abbia ripercussione positive non solo sulla salute della madre ma anche su quella del feto/neonato.

Concludendo, i probiotici, se somministrati in modo appropriato, sembra possano avere un impatto importante per il miglioramento dello stato di salute sia fisico che mentale della madre e del feto. Nello specifico, attualmente, viene consigliato un trattamento che inizia nell'ultimo trimestre di gravidanza e persiste fino ai 6 mesi di vita del neonato con i ceppi *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, in particolare *L. rhamnosus*, *L. brevis*, *B. lactis*, *B. animalis* e *B. longum*; in associazione alla somministrazione del ceppo *Limosilactobacillus reuteri* al neonato per ridurre le coliche addominale e migliorare, indirettamente, i sintomi depressivi materni.



## BIBLIOGRAFIA

- Akkasheh, G., Kashani-Poor, Z., Tajabadi-Ebrahimi, M., Jafari, P., Akbari, H., Taghizadeh, M., Memarzadeh, M. R., Asemi, Z., & Esmailzadeh, A. (2016). Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition, 32*(3), 315–320. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.09.003>
- Albert, K. M., & Newhouse, P. A. (2019). Estrogen, Stress, and Depression: Cognitive and Biological Interactions. *Annual Review of Clinical Psychology, 15*(1), 399–423. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050718-095557>
- Altar, C. A. (1999). Neurotrophins and depression. *Trends in Pharmacological Sciences, 20*(2), 59–62. [https://doi.org/10.1016/S0165-6147\(99\)01309-7](https://doi.org/10.1016/S0165-6147(99)01309-7)
- Al-Yassiri, M. M., Ankier, S. I., & Bridges, P. K. (1981). Trazodone - a new antidepressant. *Life Sciences, 28*(22), 2449–2458. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(81\)90586-5](https://doi.org/10.1016/0024-3205(81)90586-5)
- American Psychiatric Association (2013). *Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali – Quinta edizione. DSM-5. Tr.it. Raffaello Cortina, Milano, 2023.* (n.d.).
- Ancelin, M.-L., Norton, J., Ritchie, K., Chaudieu, I., & Ryan, J. (2021). 11 $\beta$ -Hydroxylase ( *CYP11B1* ) gene variants and new-onset depression in later life. *Journal of Psychiatry and Neuroscience, 46*(1), E147–E153. <https://doi.org/10.1503/jpn.190177>
- Anttila, S. A. K., & Leinonen, E. V. J. (2001). A Review of the Pharmacological and Clinical Profile of Mirtazapine. *CNS Drug Reviews, 7*(3), 249–264. <https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2001.tb00198.x>
- Bai, Y., Cai, Y., Chang, D., Li, D., Huo, X., & Zhu, T. (2024). Immunotherapy for depression: Recent insights and future targets. *Pharmacology & Therapeutics, 257*, 108624. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2024.108624>
- Berridge, C. W., & Waterhouse, B. D. (2003). The locus coeruleus–noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. *Brain Research Reviews, 42*(1), 33–84. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(03\)00143-7](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(03)00143-7)
- Binda, C., Newton-Vinson, P., Hubálek, F., Edmondson, D. E., & Mattevi, A. (2002). Structure of human monoamine oxidase B, a drug target for the treatment of neurological disorders. *Nature Structural Biology, 9*(1), 22–26. <https://doi.org/10.1038/nsb732>
- Blasco-Serra, A., Escrihuela-Vidal, F., González-Soler, E. M., Martínez-Expósito, F., Blasco-Ausina, M. C., Martínez-Bellver, S., Cervera-Ferri, A., Teruel-Martí, V., & Valverde-Navarro, A. A. (2015). Depressive-like symptoms in a reserpine-induced model of fibromyalgia in rats. *Physiology & Behavior, 151*, 456–462. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.07.033>
- Blier, P., & Ward, N. M. (2003). Is there a role for 5-HT<sub>1A</sub> agonists in the treatment of depression? *Biological Psychiatry, 53*(3), 193–203. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01643-8](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01643-8)

- Booij, L. (2002). Predictors of Mood Response to Acute Tryptophan Depletion A Reanalysis. *Neuropsychopharmacology*, 27(5), 852–861. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(02\)00361-5](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(02)00361-5)
- Brunner, H. G., Nelen, M., Breakefield, X. O., Ropers, H. H., & van Oost, B. A. (1993). Abnormal Behavior Associated with a Point Mutation in the Structural Gene for Monoamine Oxidase A. *Science*, 262(5133), 578–580. <https://doi.org/10.1126/science.8211186>
- Carlson, A. L., Xia, K., Azcarate-Peril, M. A., Goldman, B. D., Ahn, M., Styner, M. A., Thompson, A. L., Geng, X., Gilmore, J. H., & Knickmeyer, R. C. (2018). Infant Gut Microbiome Associated With Cognitive Development. *Biological Psychiatry*, 83(2), 148–159. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.06.021>
- Casper, R. C., Fleisher, B. E., Lee-Ancajas, J. C., Gilles, A., Gaylor, E., DeBattista, A., & Hoyme, H. E. (2003). Follow-up of children of depressed mothers exposed or not exposed to antidepressant drugs during pregnancy. *The Journal of Pediatrics*, 142(4), 402–408. <https://doi.org/10.1067/mpd.2003.139>
- Cerrito, E., Lazzaro, M. P., Gaudio, E., Arminio, P., & Aloisi, G. (1993). 5HT<sub>2</sub>-receptors and serotonin release: Their role in human platelet aggregation. *Life Sciences*, 53(3), 209–215. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(93\)90671-O](https://doi.org/10.1016/0024-3205(93)90671-O)
- Cheung, M., & Parmar, M. (2024). *Reserpine (Archived)*.
- Chung, Y.-C., Jin, H.-M., Cui, Y., Kim, D. S., Jung, J. M., Park, J.-I., Jung, E.-S., Choi, E.-K., & Chae, S.-W. (2014). Fermented milk of *Lactobacillus helveticus* IDCC3801 improves cognitive functioning during cognitive fatigue tests in healthy older adults. *Journal of Functional Foods*, 10, 465–474. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2014.07.007>
- Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G., Chaimani, A., Atkinson, L. Z., Ogawa, Y., Leucht, S., Ruhe, H. G., Turner, E. H., Higgins, J. P. T., Egger, M., Takeshima, N., Hayasaka, Y., Imai, H., Shinohara, K., Tajika, A., Ioannidis, J. P. A., & Geddes, J. R. (2018). Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*, 391(10128), 1357–1366. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32802-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32802-7)
- CLARK, C. T., WEISSBACH, H., & UDENFRIEND, S. (1954). 5-Hydroxytryptophan decarboxylase: preparation and properties. *The Journal of Biological Chemistry*, 210(1), 139–148.
- Cohen, S., Kamarck, T., & Mermelstein, R. (1983). A Global Measure of Perceived Stress. *Journal of Health and Social Behavior*, 24(4), 385. <https://doi.org/10.2307/2136404>
- Colvin, L., Slack-Smith, L., Stanley, F. J., & Bower, C. (2011). Dispensing patterns and pregnancy outcomes for women dispensed selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, 91(3), 142–152. <https://doi.org/10.1002/bdra.20773>
- Correia, A. S., & Vale, N. (2022). Tryptophan Metabolism in Depression: A Narrative Review with a Focus on Serotonin and Kynurenine Pathways. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(15), 8493. <https://doi.org/10.3390/ijms23158493>

- Costa, R., Oliveira, N. G., & Dinis-Oliveira, R. J. (2019). Pharmacokinetic and pharmacodynamic of bupropion: integrative overview of relevant clinical and forensic aspects. *Drug Metabolism Reviews*, 51(3), 293–313. <https://doi.org/10.1080/03602532.2019.1620763>
- Crowell, M. D. (2004). Role of serotonin in the pathophysiology of the irritable bowel syndrome. *British Journal of Pharmacology*, 141(8), 1285–1293. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0705762>
- Dawe, J. P., McCowan, L. M. E., Wilson, J., Okesene-Gafa, K. A. M., & Serlachius, A. S. (2020). Probiotics and Maternal Mental Health: A Randomised Controlled Trial among Pregnant Women with Obesity. *Scientific Reports*, 10(1), 1291. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58129-w>
- Derogatis, L. R., Lipman, R. S., Rickels, K., Uhlenhuth, E. H., & Covi, L. (1974). The Hopkins Symptom Checklist (HSCL): A self-report symptom inventory. *Behavioral Science*, 19(1), 1–15. <https://doi.org/10.1002/bs.3830190102>
- Desai, V., Kozyrskyj, A. L., Lau, S., Sanni, O., Dennett, L., Walter, J., & Ospina, M. B. (2021). Effectiveness of Probiotic, Prebiotic, and Synbiotic Supplementation to Improve Perinatal Mental Health in Mothers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Psychiatry*, 12. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.622181>
- Devoto, P., & Flore, G. (2006). On the Origin of Cortical Dopamine: Is it a Co-Transmitter in Noradrenergic Neurons? *Current Neuropharmacology*, 4(2), 115–125. <https://doi.org/10.2174/157015906776359559>
- Doroftei, B., Ilie, O.-D., Diaconu, R., Hutanu, D., Stoian, I., & Ilea, C. (2022). An Updated Narrative Mini-Review on the Microbiota Changes in Antenatal and Post-Partum Depression. *Diagnostics*, 12(7), 1576. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12071576>
- Duarte, P., Cuadrado, A., & León, R. (2020). *Monoamine Oxidase Inhibitors: From Classic to New Clinical Approaches* (pp. 229–259). [https://doi.org/10.1007/164\\_2020\\_384](https://doi.org/10.1007/164_2020_384)
- El-Marasy, S. A., El Awdan, S. A., Hassan, A., Ahmed-Farid, O. A., & Ogaly, H. A. (2021). Anti-depressant effect of cerebrolysin in reserpine-induced depression in rats: Behavioral, biochemical, molecular and immunohistochemical evidence. *Chemico-Biological Interactions*, 334, 109329. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2020.109329>
- Essau, C. A., Lewinsohn, P. M., Seeley, J. R., & Sasagawa, S. (2010). Gender differences in the developmental course of depression. *Journal of Affective Disorders*, 127(1–3), 185–190. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.05.016>
- Feng, G., Kang, C., Yuan, J., Zhang, Y., Wei, Y., Xu, L., Zhou, F., Fan, X., & Yang, J. (2019). Neuroendocrine abnormalities associated with untreated first episode patients with major depressive disorder and bipolar disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 107, 119–123. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.05.013>
- Ferreira, E., Carceller, A. M., Agogué, C., Martin, B. Z., St-André, M., Francoeur, D., & Bérard, A. (2007). Effects of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Venlafaxine During Pregnancy in Term and Preterm Neonates. *Pediatrics*, 119(1), 52–59. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-2133>
- Flügge, G., van Kampen, M., & Mijster, M. J. (2004). Perturbations in brain monoamine systems during stress. *Cell and Tissue Research*, 315(1), 1–14. <https://doi.org/10.1007/s00441-003-0807-0>

- Forman-Hoffman, V., & Philibert, R. A. (2006). Lower TSH and higher T4 levels are associated with current depressive syndrome in young adults. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *114*(2), 132–139. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00703.x>
- Fornaro, M., Martino, Battaglia, F., Colicchio, & Perugi. (2011). Increase in IL-6 levels among major depressive disorder patients after a 6-week treatment with duloxetine 60 mg/day: a preliminary observation. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *51*. <https://doi.org/10.2147/NDT.S16382>
- Fuxe, K., Agnati, L., Mascagni, F., Kuga, S., Helmer-Matyjek, E., & Goldstein, M. (1985). Central dopamine agonist activity on the 8- $\alpha$ -amino-ergoline CU 32-085. *Brain Research*, *328*(2), 325–332. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(85\)91044-3](https://doi.org/10.1016/0006-8993(85)91044-3)
- Ghorbani, Z., Nazari, S., Etesam, F., Nourimajd, S., Ahmadpanah, M., & Razeghi Jahromi, S. (2018). The Effect of Synbiotic as an Adjuvant Therapy to Fluoxetine in Moderate Depression: A Randomized Multicenter Trial. *Archives of Neuroscience*, *5*(2). <https://doi.org/10.5812/archneurosci.60507>
- Gillman, P. K. (2007). Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *British Journal of Pharmacology*, *151*(6), 737–748. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707253>
- Goddard, A. W., Ball, S. G., Martinez, J., Robinson, M. J., Yang, C. R., Russell, J. M., & Shekhar, A. (2010). Current perspectives of the roles of the central norepinephrine system in anxiety and depression. *Depression and Anxiety*, *27*(4), 339–350. <https://doi.org/10.1002/da.20642>
- Goh, K. K., Liu, Y.-W., Kuo, P.-H., Chung, Y.-C. E., Lu, M.-L., & Chen, C.-H. (2019). Effect of probiotics on depressive symptoms: A meta-analysis of human studies. *Psychiatry Research*, *282*, 112568. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112568>
- Gomez de Agüero, M., Ganal-Vonarburg, S. C., Fuhrer, T., Rupp, S., Uchimura, Y., Li, H., Steinert, A., Heikenwalder, M., Hapfelmeier, S., Sauer, U., McCoy, K. D., & Macpherson, A. J. (2016). The maternal microbiota drives early postnatal innate immune development. *Science*, *351*(6279), 1296–1302. <https://doi.org/10.1126/science.aad2571>
- Goracci, A., Valdagno, M., Maltinti, E., Sillari, S., & Fagiolini, A. (2015). [Antidepressant use in pregnancy: a critical review of the risk and benefits]. *Rivista Di Psichiatria*, *50*(3), 118–126. <https://doi.org/10.1708/1910.20792>
- Gwaltney-Brant, S. M., Albretsen, J. C., & Khan, S. A. (2000). 5-Hydroxytryptophan toxicosis in dogs: 21 cases (1989–1999). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *216*(12), 1937–1940. <https://doi.org/10.2460/javma.2000.216.1937>
- Halbreich, U., Rojansky, N., Palter, S., Tworek, H., Hissin, P., & Wang, K. (1995). Estrogen augments serotonergic activity in postmenopausal women. *Biological Psychiatry*, *37*(7), 434–441. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(94\)00181-2](https://doi.org/10.1016/0006-3223(94)00181-2)
- Halemani, K., Shetty, A. P., Thimmappa, L., Issac, A., Dhiraaj, S., Radha, K., Mishra, P., & Mathias, E. G. (2023). Impact of probiotic on anxiety and depression symptoms in pregnant and lactating women and microbiota of infants: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Global Health*, *13*, 04038. <https://doi.org/10.7189/jogh.13.04038>

- Healy, D., & Savage, M. (1998). Reserpine exhumed. *British Journal of Psychiatry*, *172*(5), 376–378. <https://doi.org/10.1192/bjp.172.5.376>
- Hiemke, C., & Härtter, S. (2000). Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacology & Therapeutics*, *85*(1), 11–28. [https://doi.org/10.1016/S0163-7258\(99\)00048-0](https://doi.org/10.1016/S0163-7258(99)00048-0)
- Hillhouse, T. M., & Porter, J. H. (2015). A brief history of the development of antidepressant drugs: From monoamines to glutamate. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, *23*(1), 1–21. <https://doi.org/10.1037/a0038550>
- Hilton, B. P., & Cumings, J. N. (1971). An assessment of platelet aggregation induced by 5-hydroxytryptamine. *Journal of Clinical Pathology*, *24*(3), 250–258. <https://doi.org/10.1136/jcp.24.3.250>
- Hoffman, B. J., Hansson, S. R., Mezey, É., & Palkovits, M. (1998). Localization and Dynamic Regulation of Biogenic Amine Transporters in the Mammalian Central Nervous System. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *19*(3), 187–231. <https://doi.org/10.1006/frne.1998.0168>
- Huang, C.-C., Wei, I.-H., Chou, Y.-H., & Su, T.-P. (2008). Effect of age, gender, menopausal status, and ovarian hormonal level on rTMS in treatment-resistant depression. *Psychoneuroendocrinology*, *33*(6), 821–831. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.03.006>
- Huang, R., Wang, K., & Hu, J. (2016a). Effect of Probiotics on Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*, *8*(8), 483. <https://doi.org/10.3390/nu8080483>
- Huang, R., Wang, K., & Hu, J. (2016b). Effect of Probiotics on Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*, *8*(8), 483. <https://doi.org/10.3390/nu8080483>
- Hulkkonen, P., Kataja, E.-L., Vahlberg, T., Koivuniemi, E., Houttu, N., Pellonperä, O., Mokkala, K., Karlsson, H., & Laitinen, K. (2021). The efficacy of probiotics and/or n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids intervention on maternal prenatal and postnatal depressive and anxiety symptoms among overweight and obese women. *Journal of Affective Disorders*, *289*, 21–30. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.04.006>
- Huybrechts, K. F., Palmsten, K., Avorn, J., Cohen, L. S., Holmes, L. B., Franklin, J. M., Mogun, H., Levin, R., Kowal, M., Setoguchi, S., & Hernández-Díaz, S. (2014). Antidepressant Use in Pregnancy and the Risk of Cardiac Defects. *New England Journal of Medicine*, *370*(25), 2397–2407. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1312828>
- Karpa, K. D., Cavanaugh, J. E., & Lakoski, J. M. (2002). Duloxetine Pharmacology: Profile of a Dual Monoamine Modulator. *CNS Drug Reviews*, *8*(4), 361–376. <https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2002.tb00234.x>
- Kazemi, A., Noorbala, A. A., Azam, K., Eskandari, M. H., & Djafarian, K. (2019). Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial. *Clinical Nutrition*, *38*(2), 522–528. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.04.010>
- Khan, A., Brodhead, A. E., Schwartz, K. A., Kolts, R. L., & Brown, W. A. (2005). Sex Differences in Antidepressant Response in Recent Antidepressant Clinical Trials. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *25*(4), 318–324. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000168879.03169.ce>

- Khanghah, A. G., Khalesi, Z. B., & Rad, A. H. (2020). The importance of depression during pregnancy. *JBRA Assisted Reproduction*. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20200010>
- Kittler, K., Lau, T., & Schloss, P. (2010). Antagonists and substrates differentially regulate serotonin transporter cell surface expression in serotonergic neurons. *European Journal of Pharmacology*, *629*(1–3), 63–67. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.12.010>
- Klein, M. O., Battagello, D. S., Cardoso, A. R., Hauser, D. N., Bittencourt, J. C., & Correa, R. G. (2019). Dopamine: Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases. *Cellular and Molecular Neurobiology*, *39*(1), 31–59. <https://doi.org/10.1007/s10571-018-0632-3>
- Koren, O., Konnikova, L., Brodin, P., Mysorekar, I. U., & Collado, M. C. (2024). The maternal gut microbiome in pregnancy: implications for the developing immune system. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, *21*(1), 35–45. <https://doi.org/10.1038/s41575-023-00864-2>
- Laurence L. Brunton, B. C. K. (n.d.). *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 14th Edition*.
- Lauretani, F., Testa, C., Salvi, M., Zucchini, I., Lorenzi, B., Tagliaferri, S., Cattabiani, C., & Maggio, M. (2022). Reward System Dysfunction and the Motoric-Cognitive Risk Syndrome in Older Persons. *Biomedicines*, *10*(4), 808. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10040808>
- Levinson-Castiel, R., Merlob, P., Linder, N., Sirota, L., & Klinger, G. (2006). Neonatal Abstinence Syndrome After In Utero Exposure to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Term Infants. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, *160*(2), 173. <https://doi.org/10.1001/archpedi.160.2.173>
- López-Muñoz, F., Bhatara, V. S., Alamo, C., & Cuenca, E. (2004). [Historical approach to reserpine discovery and its introduction in psychiatry]. *Actas Espanolas de Psiquiatria*, *32*(6), 387–395.
- Merkouris, E., Mavroudi, T., Miliotas, D., Tsiptios, D., Serdari, A., Christidi, F., Doskas, T. K., Mueller, C., & Tsamakis, K. (2024). Probiotics' Effects in the Treatment of Anxiety and Depression: A Comprehensive Review of 2014–2023 Clinical Trials. *Microorganisms*, *12*(2), 411. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12020411>
- Messaoudi, M., Lalonde, R., Violle, N., Javelot, H., Desor, D., Nejd, A., Bisson, J.-F., Rougeot, C., Pichelin, M., Cazaubiel, M., & Cazaubiel, J.-M. (2011a). Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation ( *Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *British Journal of Nutrition*, *105*(5), 755–764. <https://doi.org/10.1017/S0007114510004319>
- Messaoudi, M., Lalonde, R., Violle, N., Javelot, H., Desor, D., Nejd, A., Bisson, J.-F., Rougeot, C., Pichelin, M., Cazaubiel, M., & Cazaubiel, J.-M. (2011b). Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation ( *Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *British Journal of Nutrition*, *105*(5), 755–764. <https://doi.org/10.1017/S0007114510004319>
- Michalickova, D., Minic, R., Dikic, N., Andjelkovic, M., Kostic-Vucicevic, M., Stojmenovic, T., Nikolic, I., & Djordjevic, B. (2016). *Lactobacillus helveticus* Lafti L10 supplementation reduces respiratory infection duration in a cohort of elite athletes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, *41*(7), 782–789. <https://doi.org/10.1139/apnm-2015-0541>

- Millan, M. J. (2006). Multi-target strategies for the improved treatment of depressive states: Conceptual foundations and neuronal substrates, drug discovery and therapeutic application. *Pharmacology & Therapeutics*, *110*(2), 135–370. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2005.11.006>
- Mirghafourvand, M., Homayouni Rad, A., Mohammad Alizadeh Charandabi, S., Fardiazar, Z., & Shokri, K. (2016). The Effect of Probiotic Yogurt on Constipation in Pregnant Women: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, *18*(11). <https://doi.org/10.5812/ircmj.39870>
- Mohammadi, A. A., Jazayeri, S., Khosravi-Darani, K., Solati, Z., Mohammadpour, N., Asemi, Z., Adab, Z., Djalali, M., Tehrani-Doost, M., Hosseini, M., & Eghtesadi, S. (2016). RETRACTED ARTICLE: The effects of probiotics on mental health and hypothalamic–pituitary–adrenal axis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in petrochemical workers. *Nutritional Neuroscience*, *19*(9), 387–395. <https://doi.org/10.1179/1476830515Y.0000000023>
- MOHAMMAD-ZADEH, L. F., MOSES, L., & GWALTNEY-BRANT, S. M. (2008). Serotonin: a review. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, *31*(3), 187–199. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2008.00944.x>
- Ng, Q. X., Peters, C., Ho, C. Y. X., Lim, D. Y., & Yeo, W.-S. (2018). A meta-analysis of the use of probiotics to alleviate depressive symptoms. *Journal of Affective Disorders*, *228*, 13–19. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.11.063>
- Nishihira, J., Kagami-Katsuyama, H., Tanaka, A., Nishimura, M., Kobayashi, T., & Kawasaki, Y. (2014). Elevation of natural killer cell activity and alleviation of mental stress by the consumption of yogurt containing *Lactobacillus gasseri* SBT2055 and *Bifidobacterium longum* SBT2928 in a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Journal of Functional Foods*, *11*, 261–268. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2014.09.002>
- Noble, R. E. (2005). Depression in women. *Metabolism*, *54*(5), 49–52. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2005.01.014>
- Obata, H. (2017). Analgesic Mechanisms of Antidepressants for Neuropathic Pain. *International Journal of Molecular Sciences*, *18*(11), 2483. <https://doi.org/10.3390/ijms18112483>
- Östlund-Lagerström, L., Kihlgren, A., Repsilber, D., Björkstén, B., Brummer, R. J., & Schoultz, I. (2015). Probiotic administration among free-living older adults: a double blinded, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Nutrition Journal*, *15*(1), 80. <https://doi.org/10.1186/s12937-016-0198-1>
- Pearlstein, T., Howard, M., Salisbury, A., & Zlotnick, C. (2009). Postpartum depression. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *200*(4), 357–364. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.11.033>
- Peleg, L. C., Rabinovitch, D., Lavie, Y., Rabbie, D. M., Horowitz, I., Fruchter, E., & Gruenwald, I. (2022). Post-SSRI Sexual Dysfunction (PSSD): Biological Plausibility, Symptoms, Diagnosis, and Presumed Risk Factors. *Sexual Medicine Reviews*, *10*(1), 91–98. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2021.07.001>
- Pessa-Morikawa, T., Husso, A., Kärkkäinen, O., Koistinen, V., Hanhineva, K., Iivanainen, A., & Niku, M. (2022). Maternal microbiota-derived metabolic profile in fetal murine intestine, brain and placenta. *BMC Microbiology*, *22*(1), 46. <https://doi.org/10.1186/s12866-022-02457-6>

- Pinto-Sanchez, M. I., Hall, G. B., Ghajar, K., Nardelli, A., Bolino, C., Lau, J. T., Martin, F.-P., Cominetti, O., Welsh, C., Rieder, A., Traynor, J., Gregory, C., De Palma, G., Pigrau, M., Ford, A. C., Macri, J., Berger, B., Bergonzelli, G., Surette, M. G., ... Bercik, P. (2017). Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 Reduces Depression Scores and Alters Brain Activity: A Pilot Study in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*, *153*(2), 448-459.e8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.05.003>
- Rampono, J., Simmer, K., Ilett, K. F., Hackett, L. P., Doherty, D. A., Elliot, R., Kok, C. H., Coenen, A., & Forman, T. (2009). Placental Transfer of SSRI and SNRI Antidepressants and Effects on the Neonate. *Pharmacopsychiatry*, *42*(03), 95–100. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1103296>
- Ramsay, R. R., & Albrecht, A. (2018). Kinetics, mechanism, and inhibition of monoamine oxidase. *Journal of Neural Transmission*, *125*(11), 1659–1683. <https://doi.org/10.1007/s00702-018-1861-9>
- Rapaport, M. H. (2007). Dietary restrictions and drug interactions with monoamine oxidase inhibitors: the state of the art. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *68 Suppl 8*, 42–46.
- Raygan, F., Ostadmohammadi, V., & Asemi, Z. (2019). The effects of probiotic and selenium co-supplementation on mental health parameters and metabolic profiles in type 2 diabetic patients with coronary heart disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical Nutrition*, *38*(4), 1594–1598. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.07.017>
- Raygan, F., Ostadmohammadi, V., Bahmani, F., & Asemi, Z. (2018). The effects of vitamin D and probiotic co-supplementation on mental health parameters and metabolic status in type 2 diabetic patients with coronary heart disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *84*, 50–55. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.02.007>
- Roman, P., Estévez, A. F., Miras, A., Sánchez-Labraca, N., Cañadas, F., Vivas, A. B., & Cardona, D. (2018). A Pilot Randomized Controlled Trial to Explore Cognitive and Emotional Effects of Probiotics in Fibromyalgia. *Scientific Reports*, *8*(1), 10965. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29388-5>
- Romijn, A. R., Rucklidge, J. J., Kuijter, R. G., & Frampton, C. (2017). A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of *Lactobacillus helveticus* and *Bifidobacterium longum* for the symptoms of depression. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, *51*(8), 810–821. <https://doi.org/10.1177/0004867416686694>
- Rudzki, L., Ostrowska, L., Pawlak, D., Małus, A., Pawlak, K., Waszkiewicz, N., & Szulc, A. (2019). Probiotic *Lactobacillus Plantarum* 299v decreases kynurenine concentration and improves cognitive functions in patients with major depression: A double-blind, randomized, placebo controlled study. *Psychoneuroendocrinology*, *100*, 213–222. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.10.010>
- Sashihara, T., Nagata, M., Mori, T., Ikegami, S., Gotoh, M., Okubo, K., Uchida, M., & Itoh, H. (2013). Effects of *Lactobacillus gasseri* OLL2809 and  $\alpha$ -lactalbumin on university-student athletes: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, *38*(12), 1228–1235. <https://doi.org/10.1139/apnm-2012-0490>
- Scates, A. C., & Doraiswamy, P. M. (2000). Reboxetine: A Selective Norepinephrine Reuptake Inhibitor for the Treatment of Depression. *Annals of Pharmacotherapy*, *34*(11), 1302–1312. <https://doi.org/10.1345/aph.19335>

- Schatzberg, A. F. (1987). Trazodone: A 5-Year Review of Antidepressant Efficacy. *Psychopathology*, 20(1), 48–56. <https://doi.org/10.1159/000284523>
- Schneider, J., Patterson, M., & Jimenez, X. F. (2019). Beyond depression: Other uses for tricyclic antidepressants. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 86(12), 807–814. <https://doi.org/10.3949/ccjm.86a.19005>
- Shamon, S. D., & Perez, M. I. (2016). Blood pressure-lowering efficacy of reserpine for primary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016(12). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007655.pub3>
- Sherwin, E., Rea, K., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2016). A gut (microbiome) feeling about the brain. *Current Opinion in Gastroenterology*, 32(2), 96–102. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000244>
- Shinkai, S., Toba, M., Saito, T., Sato, I., Tsubouchi, M., Taira, K., Kakumoto, K., Inamatsu, T., Yoshida, H., Fujiwara, Y., Fukaya, T., Matsumoto, T., Tateda, K., Yamaguchi, K., Kohda, N., & Kohno, S. (2013). Immunoprotective effects of oral intake of heat-killed *Lactobacillus pentosus* strain b240 in elderly adults: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *British Journal of Nutrition*, 109(10), 1856–1865. <https://doi.org/10.1017/S0007114512003753>
- Siddiqui, M., Bhatt, H., Judd, E. K., Oparil, S., & Calhoun, D. A. (2020). Reserpine Substantially Lowers Blood Pressure in Patients With Refractory Hypertension: A Proof-of-Concept Study. *American Journal of Hypertension*, 33(8), 741–747. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpaa042>
- SIMRÉN, M., ÖHMAN, L., OLSSON, J., SVENSSON, U., OHLSON, K., POSSERUD, I., & STRID, H. (2010). Clinical trial: the effects of a fermented milk containing three probiotic bacteria in patients with irritable bowel syndrome – a randomized, double-blind, controlled study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 31(2), 218–227. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04183.x>
- Skop, B. P., & Brown, T. M. (1996). Potential Vascular and Bleeding Complications of Treatment With Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Psychosomatics*, 37(1), 12–16. [https://doi.org/10.1016/S0033-3182\(96\)71592-X](https://doi.org/10.1016/S0033-3182(96)71592-X)
- Slykerman, R. F., Hood, F., Wickens, K., Thompson, J. M. D., Barthow, C., Murphy, R., Kang, J., Rowden, J., Stone, P., Crane, J., Stanley, T., Abels, P., Purdie, G., Maude, R., & Mitchell, E. A. (2017a). Effect of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 in Pregnancy on Postpartum Symptoms of Depression and Anxiety: A Randomised Double-blind Placebo-controlled Trial. *EBioMedicine*, 24, 159–165. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.09.013>
- Slykerman, R. F., Hood, F., Wickens, K., Thompson, J. M. D., Barthow, C., Murphy, R., Kang, J., Rowden, J., Stone, P., Crane, J., Stanley, T., Abels, P., Purdie, G., Maude, R., & Mitchell, E. A. (2017b). Effect of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 in Pregnancy on Postpartum Symptoms of Depression and Anxiety: A Randomised Double-blind Placebo-controlled Trial. *EBioMedicine*, 24, 159–165. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.09.013>
- Slykerman, R. F., Hood, F., Wickens, K., Thompson, J. M. D., Barthow, C., Murphy, R., Kang, J., Rowden, J., Stone, P., Crane, J., Stanley, T., Abels, P., Purdie, G., Maude, R., & Mitchell, E. A. (2017c). Effect of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 in Pregnancy on Postpartum Symptoms of Depression and Anxiety: A

Randomised Double-blind Placebo-controlled Trial. *EBioMedicine*, 24, 159–165.  
<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.09.013>

- Sramek, J. J., Murphy, M. F., & Cutler, N. R. (2016). Sex differences in the psychopharmacological treatment of depression. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 18(4), 447–457.  
<https://doi.org/10.31887/DCNS.2016.18.4/ncutler>
- Steenbergen, L., Sellaro, R., van Hemert, S., Bosch, J. A., & Colzato, L. S. (2015). A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain, Behavior, and Immunity*, 48, 258–264. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.04.003>
- Swanson, K. S., Gibson, G. R., Hutkins, R., Reimer, R. A., Reid, G., Verbeke, K., Scott, K. P., Holscher, H. D., Azad, M. B., Delzenne, N. M., & Sanders, M. E. (2020). The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 17(11), 687–701. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0344-2>
- Szegda, K., Markenson, G., Bertone-Johnson, E. R., & Chasan-Taber, L. (2014). Depression during pregnancy: a risk factor for adverse neonatal outcomes? A critical review of the literature. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 27(9), 960–967.  
<https://doi.org/10.3109/14767058.2013.845157>
- Tillisch, K., Labus, J., Kilpatrick, L., Jiang, Z., Stains, J., Ebrat, B., Guyonnet, D., Legrain–Raspaud, S., Trotin, B., Naliboff, B., & Mayer, E. A. (2013). Consumption of Fermented Milk Product With Probiotic Modulates Brain Activity. *Gastroenterology*, 144(7), 1394–1401.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.043>
- Tomasi, D., & Volkow, N. D. (2013). Striatocortical pathway dysfunction in addiction and obesity: differences and similarities. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, 48(1), 1–19.  
<https://doi.org/10.3109/10409238.2012.735642>
- Trifkovič, K. Č., Mičetić-Turk, D., Kmetec, S., Strauss, M., Dahlen, H. G., Foster, J. P., & Fijan, S. (2022). Efficacy of Direct or Indirect Use of Probiotics for the Improvement of Maternal Depression during Pregnancy and in the Postnatal Period: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Healthcare*, 10(6), 970.  
<https://doi.org/10.3390/healthcare10060970>
- Vanhoutte, P. M. (1990). Vascular effects of serotonin and ischemia. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 16 Suppl 3, S15-9.
- Walker, W. A., & Iyengar, R. S. (2015). Breast milk, microbiota, and intestinal immune homeostasis. *Pediatric Research*, 77(1–2), 220–228. <https://doi.org/10.1038/pr.2014.160>
- Wallace, C. J. K., & Milev, R. (2017). The effects of probiotics on depressive symptoms in humans: a systematic review. *Annals of General Psychiatry*, 16(1), 14. <https://doi.org/10.1186/s12991-017-0138-2>
- Wichman, C. L., & Stern, T. A. (2015). Diagnosing and Treating Depression During Pregnancy. *The Primary Care Companion For CNS Disorders*. <https://doi.org/10.4088/PCC.15f01776>

- Wu, N., Huang, R., Shan, S., Li, Y., & Jiang, H. (2022). Effect of the labour roadmap on anxiety, labour pain, sense of control, and gestational outcomes in primiparas. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 46, 101545. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2022.101545>
- Young, E., & Korszun, A. (2010). Sex, trauma, stress hormones and depression. *Molecular Psychiatry*, 15(1), 23–28. <https://doi.org/10.1038/mp.2009.94>
- Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67(6), 361–370. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>