# Emicrania: le terapie piÃ¹ sicure in gravidanza e puerperio

Prof.ssa Alessandra Graziottin
Direttore del Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica
H. San Raffaele Resnati, Milano

*Commento a:*
Ornello R, Maassen van den Brink A, Puledda F, Sandoe CH, Iannone LF, Pelzer N, Lee MJ, Haghdoost F, Gomez-Dabo L, Pozo-Rosich P, Monteith TS, Tassorelli C, Terwindt GM, Sacco S.
**Migraine management during pregnancy, breastfeeding and in women planning pregnancy**
Cephalalgia. 2025 Nov;45(11):3331024251393945. doi: 10.1177/03331024251393945. Epub 2025 Nov 20. PMID: 41263702

L'emicrania è un disturbo neurologico comune che colpisce prevalentemente le donne in età fertile. La frequenza e la gravità degli attacchi sono intrinsecamente legate alle fluttuazioni degli ormoni sessuali associate a menarca, mestruazioni, gravidanza, allattamento e menopausa. La revisione coordinata da Raffaele Ornello e Simona Sacco, del Dipartimento di Scienze cliniche applicate e biotecnologiche dell'Università dell'Aquila, riassume le sfide specifiche legate alla gravidanza, all'allattamento e alla pianificazione della maternità, proponendo possibili soluzioni.

**Emicrania e rischio di eventi avversi ostetrici e vascolari**

<li>Le donne affette da emicrania affrontano un rischio aumentato di complicanze legate alla gravidanza, fra cui ipertensione gestazionale, preeclampsia, parto pretermine e basso peso alla nascita.</li><li>Le meta-analisi indicano che il rischio combinato (pooled odds ratio) per la **preeclampsia** è di 2,05 e per il **parto pretermine** è di 1,26 nelle donne emicraniche rispetto ai controlli sani.</li><li>Sebbene i rischi assoluti rimangano bassi (0,1-0,3%), l'emicrania comporta **un aumento di 8,46 volte** del rischio di ictus ischemico ed emorragico durante la gestazione e il puerperio, con una correlazione massima per l'emicrania con aura.</li><li>Le pazienti con emicrania mostrano tassi più elevati di fattori di rischio vascolare pre-esistenti come obesità, ipertensione e profili lipidici sfavorevoli, sebbene il rischio di ictus e preeclampsia associato all'emicrania rimanga indipendente da tali fattori.</li><li>Tra i meccanismi fisiopatologici proposti figurano l'attivazione endoteliale indotta da stati pro-infiammatori e di ipercoagulabilità, insieme agli episodi di ipoperfusione cerebrale causati dalla depressione corticale propagata (cortical spreading depression).</li><li>La presenza di emicrania accresce significativamente anche il rischio di **complicanze non vascolari**, in particolare lo sviluppo di ansia in tarda gravidanza e di depressione post parto.</li>**Gestione non farmacologica dell'emicrania in gravidanza**

<li>Sebbene l'emicrania tenda a migliorare nel secondo e terzo trimestre di gestazione grazie alla riduzione delle fluttuazioni ormonali, fino all'8% delle donne sperimenta un peggioramento dei sintomi o l'insorgenza di emicrania ex novo, soprattutto nella forma con aura.</li><li>Gli approcci non farmacologici devono sempre avere la priorità sia per il sollievo acuto che per la profilassi, al fine di ridurre al minimo l'esposizione fetale e materna ai farmaci.</li><li>Non curare un'emicrania disabilitante è fortemente sconsigliato: il dolore persistente riduce la qualità

della vita e genera un distress psicologico materno associato a esiti avversi di neurosviluppo nella prole.</li><li>Le modificazioni dello **stile di vita** comprendono la gestione personalizzata dello stress, un'alimentazione regolare (evitando il digiuno), una corretta idratazione, la limitazione della caffeina e una buona igiene del sonno.</li><li>L'**esercizio fisico regolare** (aerobico e di forza) è raccomandato per i suoi benefici di salute generale, sebbene le evidenze dirette sulla riduzione dell'intensità dell'emicrania in gravidanza siano di bassa qualità.</li><li>Le **terapie comportamentali e integrative** (terapia cognitivo-comportamentale, mindfulness, terapia di accettazione e impegno, yoga e agopuntura) si sono dimostrate utili nel ridurre la frequenza degli attacchi e la disabilità correlata.</li><li>I dispositivi di **neuromodulazione** non invasiva portatili (come la stimolazione magnetica transcranica a singolo impulso [TMS] e la neuromodulazione elettrica remota [REN]) rappresentano valide opzioni non farmacologiche sia per il trattamento acuto che per quello preventivo, supportate da dati clinici che ne confermano la sicurezza d'uso in gravidanza.</li>**Trattamenti farmacologici convenzionali (acuti e profilattici)**
<li>**Trattamento dell'attacco acuto:** il paracetamolo è considerato il trattamento di prima scelta per l'intera durata della gravidanza grazie al profilo di sicurezza favorevole e nonostante il fatto che attraversi la placenta. Gli antinfiammatori non steroidei (FANS) come l'ibuprofene o il naprossene possono essere usati esclusivamente nel secondo trimestre; sono invece associati a rischio di aborto e malformazioni nel primo trimestre, a disfunzione renale fetale dopo la ventesima settimana e a chiusura prematura del dotto arterioso dopo la trentacinquesima settimana. La metoclopramide e l'ondansetron possono essere impiegati in sicurezza per il controllo di nausea e vomito. I derivati dell'ergot sono tassativamente vietati per accertata teratogenicità.</li><li>**Uso dei triptani:** il sumatriptan è l'unico farmaco specifico ad avere dati di sicurezza nell'essere umano che, seppur limitati, non suggeriscono un aumento dei difetti congeniti; viene perciò indicato come trattamento di terza linea (dopo paracetamolo e FANS del secondo trimestre) in casi selezionati e sotto supervisione medica.</li><li>**Trattamento preventivo convenzionale:** i beta-bloccanti (propranololo e metoprololo) rappresentano l'opzione orale più sicura, sebbene debbano essere ridotti o sospesi negli ultimi giorni prima del parto per prevenire bradicardia e ipoglicemia fetale/neonatale. L'amitriptilina è considerata una valida alternativa qualora i beta-bloccanti non risultino efficaci.</li><li>**Farmaci preventivi da evitare:** i farmaci anti-crisi come il valproate (rischio di malformazioni fetali, deficit cognitivi e autismo) e il topiramato (rischio di labiopalatoschisi e problemi di neurosviluppo) sono severamente controindicati. Gli ACE-inibitori (lisinopril) e i sartani (candesartan) sono ugualmente controindicati per il rischio di aborto spontaneo, oligoidramnios (volume del liquido amniotico inferiore al normale per l'epoca gestazionale) e tossicità renale fetale.</li>**Terapie avanzate: inibitori del CGRP, onabotulinumtoxinA e blocchi nervosi**
<li>**Inibitori della via del CGRP:** il peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP) aumenta fisiologicamente in gravidanza e svolge un ruolo vitale nello sviluppo placentare e nel mantenimento di una bassa resistenza vascolare fetoplacentare. L'uso di anticorpi monoclonali (CGRP-mAb) o di gepanti deve essere evitato in gravidanza a causa dell'insufficienza di dati di sicurezza, malgrado le analisi di farmacovigilanza non abbiano finora rilevato segnali di tossicità sproporzionati rispetto ai triptani. I CGRP-mAb sono molecole IgG di grandi dimensioni che attraversano la placenta prevalentemente nella seconda metà della gestazione (dopo le 20-22

settimane).</li><li>**OnabotulinumtoxinA (BTX-A):** può essere presa in considerazione per le donne affette da emicrania cronica ad alto carico di disabilità e che non rispondono alle terapie sicure. Grazie al suo alto peso molecolare (900 kDa) e all'azione strettamente localizzata nel sito di iniezione, la tossina non va incontro a un assorbimento sistemico significativo e non attraversa la placenta. I registri di sicurezza cumulativi su centinaia di gravidanze esposte confermano che il tasso di difetti fetali è paragonabile a quello della popolazione generale.</li><li>**Blocchi nervosi periferici:** il blocco del grande nervo occipitale mediante iniezione locale di anestetici rappresenta un'opzione efficace e sicura. L'uso di anestetici da soli è preferibile rispetto all'aggiunta di corticosteroidi; fra gli anestetici locali, la lidocaina è considerata la scelta più sicura, grazie ai minori effetti sul feto.</li>**Gestione della emicrania durante l'allattamento**
<li>Nel primo periodo post parto, si verifica frequentemente una forte ricorrenza degli attacchi, verosimilmente scatenata dal brusco calo dei livelli di estrogeni.</li><li>Il trattamento farmacologico in questa fase richiede di **bilanciare il controllo del dolore materno con la minimizzazione dell'esposizione del neonato**, ad esempio assumendo i farmaci immediatamente dopo la poppata.</li><li>Nel trattamento acuto, il paracetamolo e l'ibuprofene (che presenta livelli minimi nel latte materno) sono le scelte d'elezione. Altri FANS a lunga emivita come il naprossene richiedono maggiore cautela.</li><li>Fra i triptani, il sumatriptan e l'eletriptan sono preferibili per la loro bassa biodisponibilità orale e ridotta concentrazione nel latte; si consiglia eventualmente di sospendere l'allattamento al seno per le 8-12 ore successive all'assunzione. I gepanti vanno evitati per mancanza di dati.</li><li>La metoclopramide deve essere usata con cautela per il rischio di indurre sintomi extrapiramidali nel neonato e per il potenziale effetto depressivo sulla madre nel periodo post parto.</li><li>Per la prevenzione metoprololo, propranololo, amitriptilina, candesartan e lisinopril possono essere utilizzati monitorando attentamente il neonato per la comparsa di sedazione o bradicardia. I CGRP-mAb mostrano un passaggio teoricamente basso nel latte e uno scarso assorbimento da parte del neonato, ma si raccomanda l'uso di farmaci alternativi fino a nuove evidenze. L'onabotulinumtoxinA e i blocchi con lidocaina sono considerati sicuri.</li>**Pianificazione della maternità**
<li>E' di fondamentale importanza raccomandare **una contraccezione efficace** alle donne in età fertile che assumono farmaci preventivi potenzialmente teratogeni o senza dati di sicurezza consolidati.</li><li>In caso di **gravidanza imprevista**, qualsiasi profilassi farmacologica non sicura deve essere interrotta immediatamente.</li><li>Le donne che pianificano attivamente una gravidanza dovrebbero preferire approcci di profilassi non farmacologici o la neuromodulazione. Se i farmaci sono indispensabili, i beta-bloccanti o l'amitriptilina rimangono le scelte prioritarie.</li><li>Le pazienti in trattamento con anticorpi monoclonali anti-CGRP devono sospendere la terapia almeno 5 mesi prima del concepimento a causa della lunga emivita dei farmaci.</li><li>I gepanti, avendo un'emivita notevolmente più breve (poche ore) con una completa eliminazione plasmatica entro circa 3 giorni, possono risultare più adatti per le donne che pianificano una gravidanza e necessitano di una terapia specifica fino al momento del concepimento.</li><li>Le donne con emicrania con aura che ricorrono a tecniche di **procreazione medicalmente assistita** devono essere informate e monitorate per il rischio di un possibile peggioramento degli attacchi dovuto alle procedure ormonali.</li>