

Emicrania: le terapie più 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

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.

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.

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.

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.

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).

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.

Gestione non farmacologica dell'emicrania in gravidanza

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

Trattamenti farmacologici convenzionali (acuti e profilattici)

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.

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.

Trattamento preventivo convenzionale: i beta-bloccanti (propranololo e metoprololo) rappresentano l'opzione orale pi¹ 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.

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.

Terapie avanzate: inibitori del CGRP, onabotulinumtoxinA e blocchi nervosi

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).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.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.Gestione della emicrania durante l'allattamento

Nel primo periodo post parto, si verifica frequentemente una forte ricorrenza degli attacchi, verosimilmente scatenata dal brusco calo dei livelli di estrogeni.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.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.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.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.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.Pianificazione della

maternità

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.In caso di gravidanza imprevista, qualsiasi profilassi farmacologica non sicura deve essere interrotta immediatamente.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.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.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.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.