

PROGESTINICI ORALI E CONTROLLO DEL DOLORE: COME PERSONALIZZARE LA SCELTA

**Anna Maria Paoletti¹, Monica Pilloni², Elena Giancane³, Valerio Vallerino⁴,
Maria Francesca Marotto², Pierina Zedda⁵, Virginia Melis⁵, Giulia Melis⁵,
Manuela Neri⁴, Gian Benedetto Melis¹**

¹ Professore ordinario f.r. Università degli Studi di Cagliari

² Azienda Ospedaliero Universitaria (AOU) di Cagliari

³ ASL Oristano

⁴ ARNAS G. Brotzu di Cagliari

⁵ Università degli Studi di Cagliari

1. Introduzione

È indubbio che l'endometriosi non sia solo una patologia pelvica, ma che lo stato infiammatorio presente non solo a livello pelvico, ma anche sistemico, comporti comorbidità che riducono fortemente la qualità di vita e la salute della donna. È parimenti indubbio, tuttavia, che gli impianti endometriosisi coinvolgano in primo luogo gli organi pelvici e siano responsabili dei sintomi e dei segni di pertinenza ginecologica, quali il dolore pelvico e l'infertilità. Il 50% dei casi di infertilità è causato dalla presenza di endometriosi e il dolore pelvico – cronico o associato alla mestruazione (dismenorrea) o indotto dal rapporto sessuale (dispareunia) – riconosce quale causa l'endometriosi nel 50-80% dei casi (Taylor et al, 2021).

Le **cellule endometriosische** differiscono dalle cellule endometriali eutopiche per caratteristiche recettoriali e di adesività tali da favorirne sia la localizzazione in sede eterotopica, sia un veloce accrescimento sostenuto dalla **feroce infiammazione locale peritoneale e sistemica**. I tessuti endometriali ectopici iper-esprimono il recettore degli estrogeni (ER)-b (ER-b), con riduzione del ER-a, portando a una ridotta induzione del recettore del progesterone (P) (PR) (Bulun, 2009). La resistenza al P nell'endometriosi è verosimilmente mediata da una riduzione del PR-B che è un forte attivatore della risposta al P (Patel et al, 2017). La ridotta attività del PR gioca un ruolo chiave nell'aumentata attività del nuclear factor kappa B (NF-κB), fattore innescante la maggiore adesività della cellula endometriosisca nonché l'attivazione dell'infiammazione prima locale-peritoneale con afflusso di macrofagi e liberazione di citochine a livello locale e sistemico (Liu et al, 2022). La liberazione delle citochine infiammatorie da parte di macrofagi e linfociti, documentati più abbondanti nel peritoneo di donne con endometriosi, stabilisce un'ulteriore stimolazione del NF-κB, creando un meccanismo che si automantiene e si fomenta: l'impianto endometriosisco si accresce, grazie al meccanismo di angiogenesi e neurogenesi indotto dai fattori di crescita infiammatori (Kaponis et al, 2012). La iper-espressione del ER-b permette che l'impianto endometriosisco sia iperstimolato dall'estradiolo (E2) ovarico, senza contrapposizione da parte di P. L'E2 stimola le prostaglandine che, a loro volta, sostengono la produzione di E2 (Bulun et al, 2019) e le stesse cellule endometriosische riescono a sintetizzare l'E2 grazie alla presenza di enzimi steroidogenetici, quali l'aromatasi, automantenendo la crescita e il meccanismo dell'infiammazione (Bulun et al, 2005).

Per bloccare tale complesso meccanismo patogenetico è **necessario abolire o ridurre la stimolazione estrogenica da parte dell'ovaio**, a cui contrapporre il P in modo da antagonizzare la crescita della cellula endometriosica, l'intrinseca produzione estrogenica e lo stato infiammatorio innescato dal NF-kB. In questo contesto patogenetico, l'impiego dei progestinici ha un ruolo importante per il trattamento del dolore indotto dall'endometriosi.

2. Progestinici

I progestinici sono analoghi sintetici del P naturale con modificazioni della struttura molecolare atte a fornire **un aumento della potenza farmacologica** tramite incremento dell'affinità di legame al PR e della resistenza al catabolismo a livello dell'organismo dopo assunzione (Gezer e Oral, 2015). In base alla loro molecola di origine si classificano come indicato in **Tabella 1**.

Tabella 1. Classificazione dei progestinici in base alla loro molecola di origine	
Derivati del progesterone naturale	Progesterone micronizzato, didroprogesterone
Derivati del 17-OH-progesterone	Medrossiprogesterone acetato (MAP), ciproterone acetato (CPA), clormadinone acetato (CMA)
Derivati del 19-NOR-testosterone	ESTRANI: noretisterone acetato (NETA), linestrenolo, etinodiolo acetato GONANI: D/L norgestrel, levonorgestrel (LNG), gestodene (GSD), desogestrel (DSG), norgestimato (NTM), dienogest (DNG)
Derivati del 19-NOR-progesterone	Promegestone, trimegestone, nomegestrolo acetato (NOMAC), medrogestone
Derivati dell'a-spirolattone	Drospirenone (DRSP)

In base alla derivazione, i progestinici, oltre che su PR, **agiscono su altri recettori steroidei**, condizionando la loro attività biologica. Per l'azione sul PR esercitano un *feed-back* negativo a livello dell'asse ipotalamo-ipofisario con inibizione dell'ovulazione e della secrezione ciclica dell'E2, con **ipoestrogenismo**, fondamentale per abolire la stimolazione del ER- β sulla cellula endometriosica. A ciò si associa l'azione di inibizione del NF-kB, con **calo dell'infiammazione**. Gli studi in vitro sugli impianti endometriosisi hanno documentato maggiore efficacia per alcuni progestinici rispetto ad altri, tanto da preferirli nella pratica clinica per l'endometriosi (Gezer e Oral, 2015). In accordo con l'ESHRE i progestinici sono considerati **il trattamento di prima scelta** per la terapia dell'endometriosi (Dunselman et al, 2014). I progestinici impiegati nell'endometriosi si differenziano per l'attività ormonale derivante dal loro legame non solo al PR, ma anche ad altri recettori steroidei (Vercellini et al, 2018 A) (**Tabella 2**). Tale conoscenza è di estremo interesse nella scelta di un progestinico rispetto ad un altro sulla base delle caratteristiche individuali della donna da trattare per

Tabella 2. Attività ormonali dei progestinici studiati per il trattamento dell'endometriosi

progestinico	attività progestinica	attività androgenica	attività anti-androgenica	attività glucocorticoide	attività anti-mineralcorticoide	emivita (ore)
CPA	+	-	++	+	-	48-78.6
DNG	+	-	+	-	-	6-12
LNG	++	+	-	-	-	9.9-26
MPA	++	±	-	+	-	24
NOMAC	+	-	±	-	-	50
NETA	++	+	-	-	-	7-8

++ molto forte; + presente; ± debole attività; - nessuna attività

il dolore dell'endometriosi. Nell'ambito del trattamento orale, l'uso dell'MPA alla dose di 100 mg/die sembra efficace, ma a fronte di **effetti collaterali importanti**, quali acne ed edema (Brown et al, 2012), a cui si associa un effetto negativo sul metabolismo osseo (Cundy et al, 1996), mentre alla dose di 50 mg/die la sua efficacia sembra simile al placebo (Harrison e Barry-Kinsella, 2000). Le caratteristiche del NOMAC hanno indotto a iniziali esperienze nell'animale, con cui è stato dimostrato che il trattamento con microsfele contenenti **NOMAC** riduce significativamente il volume di autotrapianti endometriali, con diminuzione dei livelli sierici di E2, P e ER, tanto da stimolare a ulteriori studi clinici (Zhang et al, 2014). Lo studio più consistente sull'uso del CPA è stato pubblicato nel 2002 (Vercellini et al, 2002) dimostrando che l'assunzione continua di 12.5 mg/die è efficace e simile a quella di un contraccettivo contenente DSG ed etinilestradiolo.

2.1. NETA

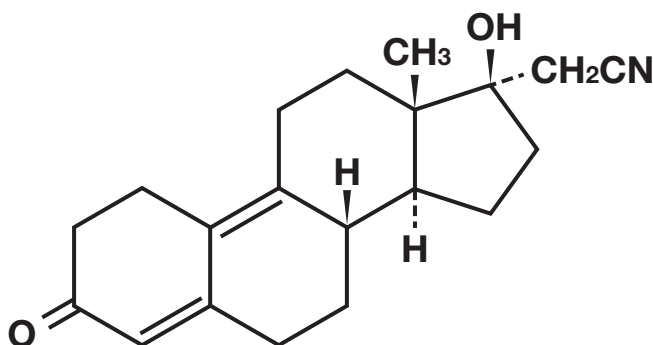
Il NETA, alla dose di 2.5-5 mg al giorno, è stato valutato in studi osservazionali e randomizzati. Alla dose di 2.5 mg/die è stato approvato dalla *Food and Drug Administration* (FDA) in formulazione continua per il trattamento dell'endometriosi (Gezer e Oral, 2015). Dagli studi randomizzati è emerso che **NETA è efficace nel trattamento del dolore da endometriosi**, con un buon controllo del sanguinamento. È efficace in donne con dispareunia e lesioni rettovaginali (Vercellini et al, 2012; Vercellini et al, 2013), inducendo graduale e progressiva riduzione della dispareunia. L'attività androgena residua di NETA causa effetti collaterali da valutare individualmente. Tuttavia, essendo parzialmente metabolizzato ad E2, NETA non provoca effetti ipoestrogenici, e può essere utilizzato per un periodo prolungato senza effetti negativi sul metabolismo osseo (Vercellini et al, 2018 A).

2.2.DNG

La caratteristica formula di struttura (**Figura 1**) permette al DNG di esplicare, tra tutti i progestinici studiati, la più potente attività progestinica a livello endometriale e un'azione antiandrogenica seconda solo al CPA (Foster e Wilde, 1998).

A ciò il DNG associa attività antigonadotropa, attività antiproliferativa e antiangiogenetica (Nakamura et al, 1999) con potente inibizione della secrezione di citochine su cellule endometriali (Nakamura et al, 1999). L'**efficacia del DNG** nel trattamento dell'endometriosi si basa su ulteriori meccanismi di azione che sono stati identificati in vitro sulle cellule stromali endometriotiche, quali arresto proliferativo (Fu et al, 2008), inibizione della sintesi di prostaglandine e inibizione dell'attività aromatasi (Shimizu et al, 2011), enzima chiave per l'autostimolazione estrogenica dell'endometriosi. Negli esperimenti in vivo sui ratti, il DNG aumenta le cellule *natural killer* nel fluido peritoneale e inibisce la sintesi di citochine infiammatorie da parte dei macrofagi (Oettel et al, 2020). Tali azioni immuno-modulatorie non sono state dimostrate per altri

FIGURA 1. FORMULA DI STRUTTURA DEL DNG



trattamenti medici dell'endometriosi. Ha anche **un'attività antitumorale** che si esplica a dosi con le quali altri progestinici falliscono (Katsuki et al, 1997). Gli studi clinici su DNG nel trattamento dell'endometriosi ne hanno confermato l'efficacia in confronto al placebo (Strowitzki et al, 2010 A) e la non inferiorità in confronto all'analogo del GnRH (Cosson et al, 2002; Strowitzki et al, 2010 B; Harada e Taniguchi, 2010). Tale azione si esplica anche con la dose giornaliera di 2 mg (Köhler et al, 2010), dose impiegata attualmente nella pratica clinica. A ciò si associa una scarsa insorgenza di effetti collaterali, se si esclude un non idoneo controllo del ciclo che peraltro si normalizza, nella maggior parte dei casi, dopo tre mesi di trattamento. La mancanza dell'azione antiestrogenica impedisce che il trattamento cronico con DNG si associ a effetti negativi sul metabolismo osseo e ad altri effetti negativi di ipoestrogenismo, quali sintomi neurovegetativi e di scarsa stimolazione a livello urogenitale (Oettel et, 2020). Inoltre, nel caso di cistectomia per endometrioma, il trattamento post-operativo con DNG si è dimostrato più sicuro a confronto dell'analogo del GnRH nel preservare la riserva ovarica (Muraoka et al, 2021) e tale effetto non può che essere correlato al potente effetto antinfiammatorio che caratterizza tale progestinico.

3. Conclusioni

I progestinici sono utili nel trattamento del dolore pelvico da endometriosi e, fra tutti i progestinici finora studiati, **il DNG dimostra la migliore efficacia, tollerabilità e sicurezza**. Sebbene un'efficacia terapeutica simile al DNG sia stata dimostrata anche per il NETA (Vercellini et al, 2018 B), la maggiore comparsa di effetti collaterali con quest'ultimo suggeriscono l'uso del DNG, soprattutto in considerazione dei lunghi periodi di trattamento necessari per combattere il dolore pelvico da endometriosi.

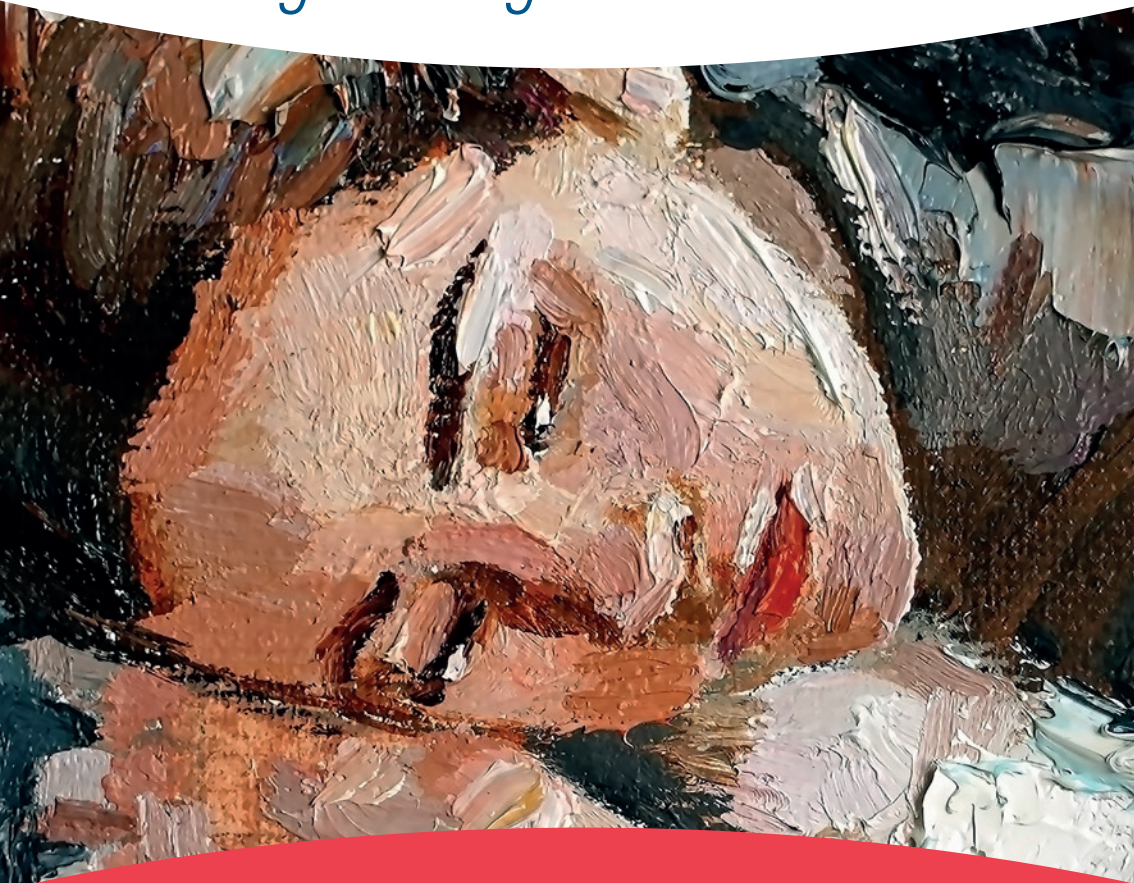
Bibliografia essenziale

- Brown J, Kives S, Akhtar M. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(3):CD002122
- Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2009;360:268-79
- Bulun SE, Imir G, Utsunomiya H, Thung S, Gurates B, Tamura M, Lin Z. Aromatase in endometriosis and uterine leiomyomata. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005;95:57-62
- Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, Miyazaki K, Bernardi L, Liu S, Kohlmeier A, Yin P, Milad M, Wei J. Endometriosis. *Endocr Rev*. 2019;40:1048-79
- Cosson M, Querleu D, Donnez J, Madelenat P, Koninckx P, Audebert A, Manhes H. Dienogest is as effective as triptorelin in the treatment of endometriosis after laparoscopic surgery: results of a prospective, multicenter, randomized study. *Fertil Steril*. 2002;77:684-92
- Cundy T, Farquhar CM, Cornish J, Reid IR. Short-term effects of high dose oral medroxyprogesterone acetate on bone density in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:1014-7
- Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, Heikinheimo O, Horne AW, Kiesel L, Nap A, Prentice A, Saridogan E, Soriano D, Nelen W; European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2014;29:400-12
- Foster RH, Wilde MI. Dienogest. *Drugs*. 1998;56:825-33
- Fu L, Osuga Y, Morimoto C, Hirata T, Hirota Y, Yano T, Taketani Y. Dienogest inhibits BrdU uptake with G0/G1 arrest in cultured endometriotic stromal cells. *Fertil Steril*. 2008;89(5 Suppl):1344-7
- Gezer A, Oral E. Progestin therapy in endometriosis. *Womens Health (Lond)*. 2015;11:643-52
- Harada T, Taniguchi F. Dienogest: a new therapeutic agent for the treatment of endometriosis. *Womens Health (Lond)*. 2010;6:27-35
- Harrison RF, Barry-Kinsella C. Efficacy of medroxyprogesterone treatment in infertile women with endometriosis: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Fertil Steril*. 2000;74:24-30
- Kaponis A, Iwabe T, Taniguchi F, Ito M, Deura I, Decavalas G, Terakawa N, Harada T. The role of NF-kappaB in endometriosis. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2012;4:1213-34
- Katsuki Y, Shibutani Y, Aoki D, Nozawa S. Dienogest, a novel synthetic steroid, overcomes hormone-dependent cancer in a different manner than progestins. *Cancer*. 1997;79:169-76
- Köhler G, Faustmann TA, Gerlinger C, Seitz C, Mueck AO. A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2, and 4mg of dienogest daily for endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet*. 2010;108:21-5
- Liu Y, Wang J, Zhang X. An Update on the Multifaceted Role of NF-kappaB in Endometriosis. *Int J Biol Sci*. 2022;18:4400-13
- Muraoka A, Osuka S, Yabuki A, Bayasula, Yoshihara M, Tanaka H, Sonehara R, Miyake N, Murakami M, Yoshita S, Nakanishi N, Nakamura T, Goto M, Iwase A, Kajiyama H. Impact of perioperative use of GnRH agonist or dienogest on ovarian reserve after cystectomy for endometriomas: a randomized controlled trial. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021 Dec 6;19(1):179
- Nakamura M, Katsuki Y, Shibutani Y, Oikawa T. Dienogest, a synthetic steroid, suppresses both embryonic and tumor-cell-induced angiogenesis. *Eur J Pharmacol*. 1999;386:33-40
- Oettel M, Zentel HJ, Nickisch K.A progestin isn't a progestin: dienogest for endometriosis as a blueprint for future research - Review as a contribution for discussion. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2020;42:133-42
- Patel BG, Rudnicki M, Yu J, Shu Y, Taylor RN. Progesterone resistance in endometriosis: origins, consequences and interventions. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96:623-32
- Shimizu Y, Mita S, Takeuchi T, Notsu T, Mizuguchi K, Kyo S. Dienogest, a synthetic progestin, inhibits prostaglandin E2 production and aromatase expression by human endometrial epithelial cells in a spheroid culture system. *Steroids*. 2011;76:60-7
- Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, Seitz C. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;151:193-8
- Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T, Seitz C. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod*. 2010;25:633-41
- Taylor HS, Kotlyar AM, Flores VA. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations. *Lancet*. 2021;397(10276):839-52.
- Vercellini P, Buggio L, Frattaruolo MP, Borghi A, Drudi D, Somigliana E. Medical treatment of endometriosis-related pain.

Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018;51:68-91 [A]

- Vercellini P, De Giorgi O, Mosconi P, Stellato G, Vicentini S, Crosignani PG. Cyproterone acetate versus a continuous monophasic oral contraceptive in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Fertil Steril.* 2002;77:52-61
- Vercellini P, Donati A, Ottolini F, Frassinetti A, Fiorini J, Nebuloni V, Frattaruolo MP, Roberto A, Mosconi P, Somigliana E. A stepped-care approach to symptomatic endometriosis management: a participatory research initiative. *Fertil Steril.* 2018;109:1086-96 [B]
- Vercellini P, Frattaruolo MP, Somigliana E, Jones GL, Consonni D, Alberico D, et al. Surgical versus low-dose progestin treatment for endometriosis-associated severe deep dyspareunia II: effect on sexual functioning, psychological status and health-related quality of life. *Hum Reprod* 2013;28:1221e30
- Vercellini P, Somigliana E, Consonni D, Frattaruolo MP, De Giorgi O, Fedele L. Surgical versus medical treatment for endometriosis-associated severe deep dyspareunia: I. Effect on pain during intercourse and patient satisfaction. *Hum Reprod* 2012;27:3450e9
- Zhang J, Zhu Y, Zhou X, Hao S, Xie S, Zhou J, Guo X, Li Z, Huang Y, Chen Q. Evaluation of biodegradable microspheres containing nomegestrol acetate in a rat model of endometriosis. *Eur J Pharm Sci.* 2014;65:15-20

DOLORE, INFIAMMAZIONE E COMORBITÀ *in ginecologia e ostetricia*



MILANO 23 Novembre 2022

**ATTI E APPROFONDIMENTI
DI FARMACOLOGIA**

A cura di Annamaria Colao, Alessandra Graziottin, Stefano Uccella

PROGRAMMA

08:00-08:30	Registrazione dei partecipanti
08:30-09:00	Presentazione del Corso Annamaria Colao (Napoli), Alessandra Graziottin (Milano), Stefano Uccella (Verona)

09:00-11:00 **Lecture introduttive - Lo scenario del dolore nella donna. Stato dell'arte**

Moderatori: Nicoletta Di Simone (Milano), Stefano Uccella (Verona)

09:00-09:25	Genomica e dolore: che cosa ci può rivelare lo studio del DNA? Sabrina Rita Giglio (Cagliari)
09:25-09:50	Ginecologia endocrino-metabolica: i trigger negletti di infiammazione e dolore nella donna Annamaria Colao (Napoli)
09:50-10:15	Che cosa c'è dentro il dolore pelvico? Dalla fisiopatologia al razionale di cura Alessandra Graziottin (Milano)
10:15-10:40	Intestino, microbiota e cervello viscerale: la prima regia del dolore Vincenzo Stanghellini (Bologna)
10:40-11:00	Discussione
11:00-11:15	Coffee Break

11:15-13:40 **Sessione - Endometriosi e dolore: la sfida della diagnosi precoce e le strategie di cura**

- PRIMA PARTE: Endometriosi e dolore in comorbidità: impatto sulla sessualità. Consensus di Strasburgo 2022

Moderatori: Marcello Ceccaroni (Verona), Annamaria Colao (Napoli)

11:15-11:30	Endometriosi, dolore e sessualità: come superare le persistenti omissioni diagnostiche? Alessandra Graziottin (Milano)
11:30-11:45	Dismenorrea e cicli mestruali abbondanti: sono predittivi di endometriosi e disfunzioni sessuali? Angela Cuccarollo (Verona)
11:45-12:00	Endometriosi: dolore sessuale e disfunzioni sessuali femminili in comorbidità Elisa Maseroli (Firenze)
12:00-12:15	Terapia medica per endometriosi, prima e dopo chirurgia: la sfida di proteggere salute e sessualità Silvia Baggio (Verona)
	- SECONDA PARTE: Endometriosi e dolore: strategie di cura
	Moderatori: Sabrina Rita Giglio (Cagliari), Vincenzo Stanghellini (Bologna)
12:15-12:30	Contraccezione ormonale e controllo del dolore pelvico nell'adolescente Metella Dei (Firenze)
12:30-12:45	Progestinici e controllo del dolore: come personalizzare la scelta Annamaria Paoletti (Cagliari)
12:45-13:00	LARC ed endometriosi: ragioni della scelta Giovanni Grandi (Modena)
13:00-13:25	Lettura - Il dolore pelvico da endometriosi: quando come e perché interviene il ginecologo chirurgo Marcello Ceccaroni (Verona)
13:25-13:40	Discussione

13:40-14:30	Lunch
14:30-15:30	Sessione - Dolore pelvico e comorbidità Moderatori: Alessandra Graziottin (Milano), Annamaria Paoletti (Cagliari)
14:30-14:55	Letture - Il dolore vulvare: visione e strategie terapeutiche Filippo Murina (Milano)
14:55-15:00	Discussione
15:00-15:25	Letture - Il dolore genitale oncologico: quando, come e perché interviene il ginecologo oncologo Stefano Uccella (Verona)
15:25-15:30	Discussione
15:30-17:30	Sessione - Il dolore genitale e sessuale dopo il parto Moderatori: Roberta Anniverno (Milano), Claudio Crescini (Bergamo)
15:30-15:45	Prevenzione del dolore in Ostetricia: focus sulla gravidanza Nicoletta Di Simone (Milano)
15:45-16:00	Prevenzione dei traumi perineali e del dolore correlato nel post parto Claudio Crescini (Bergamo)
16:00-16:15	Diagnosi e cura del dolore sessuale dopo il parto Alessandra Graziottin (Milano)
16:15-16:30	Testimonianza - L'allattamento materno: le vulnerabilità da proteggere Cecilia C.
16:30-16:45	Depressione e dolore dopo il parto Roberta Anniverno (Milano)
16:45-17:00	Valorizzare l'allattamento in un puerperio senza dolore Fabiana Giordano (Napoli)
17:00-17:15	Il ruolo dell'ossigenoterapia antidolore in puerperio Dania Gambini (Milano)
17:15-17:30	Discussione
17:30-18:40	Sessione - Il dolore in postmenopausa tardiva Moderatori: Alessandra Graziottin (Milano), Paola Salzano (Napoli)
17:30-17:55	Il dolore osteomuscolare dopo la menopausa: diagnosi e strategie terapeutiche Andrea Giusti (Genova)
17:55-18:10	Sindrome genito-urinaria della menopausa: dalla fisiopatologia al ruolo degli androgeni Dania Gambini (Milano)
18:10-18:25	Sindrome genito-urinaria della menopausa: quando usare l'ospemifene Novella Russo (Roma)
18:25-18:40	Discussione
18:40-19:00	Conclusioni e compilazione questionario ECM

Prefazione	<i>Pag. 06</i>
Ringraziamenti	<i>Pag. 09</i>
Genomica e dolore: che cosa ci può rivelare lo studio del DNA?	<i>Pag. 10</i>
Ginecologia endocrino-metabolica: i <i>trigger</i> negletti di infiammazione e dolore nella donna	<i>Pag. 14</i>
Che cosa c'è dentro il dolore pelvico cronico: dalla fisiopatologia al razionale di cura	<i>Pag. 18</i>
Intestino, microbiota e cervello viscerale: la prima regia del dolore	<i>Pag. 23</i>
Endometriosi, dolore e sessualità: come superare le persistenti omissioni diagnostiche?	<i>Pag. 28</i>
Dismenorrea severa e cicli mestruali abbondanti: sono predittivi di endometriosi e disfunzioni sessuali?	<i>Pag. 38</i>
Endometriosi: dolore sessuale e disfunzioni sessuali femminili in comorbilità	<i>Pag. 49</i>
Terapia medica per endometriosi, prima e dopo chirurgia: la sfida di proteggere salute e sessualità	<i>Pag. 57</i>
Contracezione ormonale e controllo del dolore pelvico nell'adolescente	<i>Pag. 68</i>
Progestinici orali e controllo del dolore: come personalizzare la scelta	<i>Pag. 69</i>
LARC ed endometriosi: ragioni della scelta	<i>Pag. 75</i>
Il dolore pelvico da endometriosi: quando, come e perché interviene il ginecologo chirurgo	<i>Pag. 80</i>
Il dolore genitale oncologico: quando, come e perché interviene il ginecologo oncologo	<i>Pag. 85</i>
Prevenzione del dolore in ostetricia: focus sulla gravidanza	<i>Pag. 89</i>
Prevenzione dei traumi perineali e del dolore correlato nel post parto	<i>Pag. 95</i>

Diagnosi e cura del dolore sessuale dopo il parto	<i>Pag. 100</i>
Depressione e dolore dopo il parto	<i>Pag. 110</i>
Valorizzare l'allattamento in un puerperio senza dolore	<i>Pag. 115</i>
Il ruolo dell'ossigenoterapia antidolore in puerperio	<i>Pag. 117</i>
Il dolore osteomuscolare: diagnosi e strategie terapeutiche	<i>Pag. 120</i>
Sindrome genito-urinaria della menopausa: dalla fisiopatologia al ruolo degli androgeni	<i>Pag. 126</i>
Sindrome genito-urinaria della menopausa: quando usare l'ospemifene	<i>Pag. 131</i>

APPROFONDIMENTI DI FARMACOLOGIA

Salute e igiene perineale, vulvare e vaginale: una visione dinamica e integrata	<i>Pag. 139</i>
Ospemifene: le evidenze sul fronte del dolore	<i>Pag. 148</i>
Estetrolo e drospirenone: sinergie e vantaggi nella contraccezione orale	<i>Pag. 155</i>
Fibromi uterini sintomatici: nuove opportunità terapeutiche	<i>Pag. 161</i>