

IL RUOLO DELL'OSSIGENOTERAPIA ANTIDOLORE IN PUERPERIO

Dania Gambini

Consulente in Ginecologia e Ostetricia, Ospedale San Raffaele, Milano

L'ossigenoterapia ad uso ginecologico si basa sulla somministrazione topica di ossigeno a elevato grado di purezza (fino al $93\pm 3\%$), che possiede caratteristiche importanti per contrastare l'atrofia e l'ipossia tissutale presenti in diverse condizioni cliniche, come l'atrofia vulvovaginale tipica della fase menopausale, il *lichen sclerosus*, la vestibolite vulvare, le vaginiti recidivanti, il bruciore uretrale.

Tale tecnica aumenta infatti la **disponibilità di ossigeno a livello tissutale**, favorendo l'instaurarsi di processi riparativi e incrementando la sintesi del collagene della matrice extracellulare (Tandara et al, 2004). In aggiunta l'ossigeno induce uno stimolo neo-angiogenetico con aumento della vascolarizzazione tissutale mediante il rilascio di fattori come il **Fattore Vascolare di Crescita Endoteliale** (VEGF), essenziale per il ripristino del microcircolo in situazioni vascolari compromesse, ristabilendo un flusso vascolare nelle aree ipossiche (Congqiang et al, 2016; Sheikh et al, 2000) (**Tabella 1**).

Abitualmente la somministrazione di ossigeno viene associata ad **acido ialuronico a basso peso molecolare**, così da potenziarne l'effetto terapeutico contribuendo

Tabella 1 - Azioni dell'ossigeno

Biostimolante

- promuove i processi riparativi con aumento del metabolismo cellulare e attivazione dei fibroblasti, degli osteoblasti e della collagene-sintesi
- incrementa la sintesi di matrice extracellulare
- stimola la neoformazione vascolare

Battericida

- svolge un'azione antibatterica diretta sui germi anaerobi (blocca la sintesi proteica, glicidica e lipidica)
- svolge un'azione indiretta su tutti gli altri germi (per azione di stimolo sulle cellule macrofagiche e sui granulociti polimorfonucleati)
- sinergizza l'azione degli antibiotici e ne migliora la funzionalità

Antinfiammatoria

- favorisce lo smaltimento delle sostanze mediatrici del dolore e dell'infiammazione (istamina, serotonina, prostaglandine)
- previene l'adesione dei polimorfonucleati all'endotelio e la conseguente cascata infiammatoria nei tessuti

Rigenerazione tissutale

- riorganizza la struttura del connettivo con neoformazione di fibre collagene (di tipo III) ed elastiche
- migliora la qualità dell'acido ialuronico presente
- determina neoangiogenesi con formazione di arteriole e meta-arteriole

do a mantenere una corretta struttura della matrice extracellulare, fondamentale anche nella comunicazione tra le cellule (Rayahin et al, 2015; Litwiniuk et al, 2016). L'acido ialuronico infatti è un naturale componente dei tessuti, in grado di legare una notevole quantità di molecole d'acqua così da preservare l'equilibrio idrico e la struttura della cute e delle mucose (Tezel A. et al., 2008; Grimaldi et al., 2012; Aya and Stern, 2014) (**Tabella 2**).

Tabella 2 - Azioni dell'acido ialuronico	
Epidermide	<ul style="list-style-type: none">• controlla la proliferazione e il differenziamento dei cheratinociti• promuove la migrazione cellulare
Derma	<ul style="list-style-type: none">• ha una funzione trofica• partecipa ai processi di comunicazione cellulare• regola la proliferazione dei fibroblasti

Il trattamento può essere effettuato sia a livello intravaginale (mediante una cannula apposita) sia sui genitali esterni (mediante un aerografo dedicato), garantendo l'erogazione di ossigeno puro a oltre il 93% a un flusso di 3 lt/minuto, in associazione a una soluzione di acido ialuronico a basso peso molecolare alla concentrazione dello 0,2%.

Sono stati studiati diversi **scemi di trattamento** specifici per varie problematiche da trattare, con durata variabile dai 5 ai 30 minuti a seconda del protocollo applicato (Condemi et al, 2018). L'ossigenoterapia non presenta effetti collaterali, ed è ben tollerata con ottima aderenza da parte delle pazienti. Risulta generalmente controindicata:

- nelle donne in stato di gravidanza;
- in pazienti che non abbiano eseguito un Pap test nell'ultimo anno o con ultimo Pap test positivo per alterazioni cellulari;
- in pazienti con infezioni vaginali e vulvari in corso;
- in presenza di processi neoplastici in atto;
- in pazienti che si sono sottoposte a intervento chirurgico non completamente guarito;
- in pazienti con sanguinamento vaginale da causa non nota;
- in pazienti che hanno partorito da meno di 15 giorni.

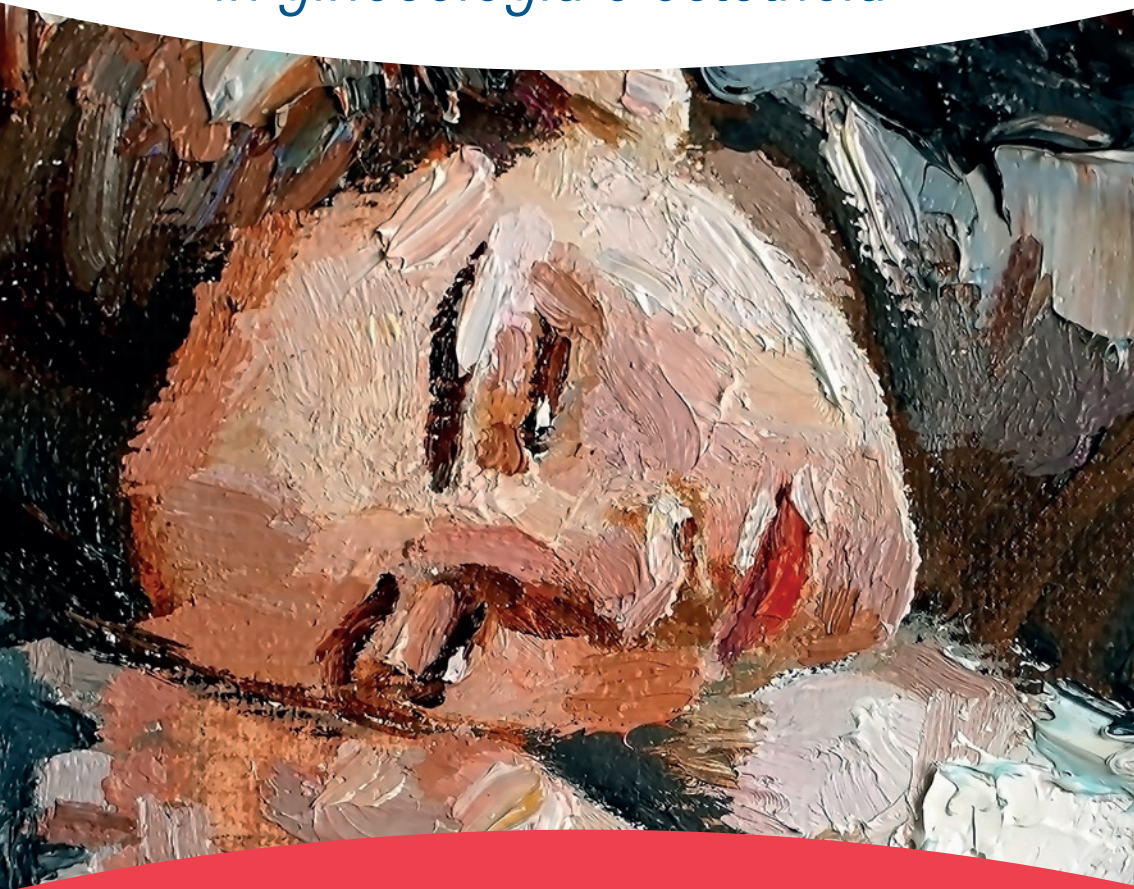
Grazie all'azione rigenerativa, antinfiammatoria, idratante e di attivazione del microcircolo dell'ossigeno, il trattamento trova indicazione terapeutica principe nel trattamento della **sindrome genitourinaria della menopausa** (atrofia vulvo-vaginale, secchezza vaginale e disturbi correlati) (Condemi et al, 2018). Ha anche azione nel trattamento delle vaginiti recidivanti, della vestibolite vulvare, del *lichen sclerosus*. Considerando i diversi meccanismi di azione dell'ossigeno ad alta concentrazione, ne deriva un **innovativo razionale di utilizzo** nel contrastare gli effetti dell'ipoe-strogenismo e del danno da trauma vulvo-perineale da parto tipici del **puerperio**, il periodo che va dal parto al ritorno dell'apparato genitale alle condizioni anatomico-funzionali pre-gravidiche, convenzionalmente indicato della durata di 6-8 settimane (in caso di allattamento l'amenorrea può protrarsi per diversi mesi).

Il puerperio è una fase molto delicata della vita della donna, dal punto di vista fisico e psicologico. A due mesi dal parto, il 50% delle donne riporta dolore ai rapporti, a 6 mesi ne soffre ancora il 25%. I principali fattori eziopatogenetici della **dispareunia post-parto** sono rappresentati dal trauma perineale e dall'allattamento. La lacerazione spontanea o l'episiotomia possono coinvolgere in un processo cicatriziale le terminazioni sensitive del nervo pudendo, con possibile conseguente attivazione della neuroinfiammazione a mediazione mastocitaria (vestibolodinia). In aggiunta, l'inibizione estrogenica ovarica indotta dagli elevati livelli di prolattina provoca l'assottigliamento delle mucose vulvo-vaginali e il loro caratteristico pallore con accentuata vascolarizzazione, determinando anche modifiche del microbiota e del pH vaginale e la riduzione della lubrificazione, con conseguente sollecitazione delle fibre nervose. È stato infatti dimostrato come gli estrogeni abbiano un ruolo di protezione sul potenziamento dolorifico dei nocicettori periferici (Rowland et al, 2005). In questo scenario, l'ossigenoterapia ad alta concentrazione, in associazione con acido ialuronico a basso peso molecolare, rappresenta **una valida opzione terapeutica per la gestione del dolore in puerperio**, considerando le controindicazioni di opzioni terapeutiche ormonali anche locali.

Bibliografia

- Aya KL, Stern R. Hyaluronan in wound healing: rediscovering a major player. *Wound Repair Regen.* 2014 Sep-Oct;22(5):579-93
- Condemi J, Di Giuseppe G, Delli Carpini F, et al. Vaginal natural oxygenation device (VNOD) for concomitant administration of hyaluronic acid and topical hyperbaric oxygen to treat vulvo-vaginal atrophy: a pilot study. *Eur Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2018; 22: 8480-8486
- Congqiang R, Liling X, Hongwei L, et al. Effects of topical oxygen therapy on ischemic wound healing. *J Phys Ther Sci.* 2016 Jan; 28(1): 118-123
- Grimaldi EF, Restaino S, Inglese S, Foltran L, Sorz A, Di Lorenzo G, Guaschino S. Role of high molecular weight hyaluronic acid in postmenopausal vaginal discomfort. *Minerva Ginecol.* 2012 Aug;64(4):321-9
- Litwiniuk M, Krejner A, Speyrer MS, et al. Hyaluronic acid in inflammation and tissue regeneration. *Wounds.* 2016 Mar;28(3):78-88
- Rayahin JE, Buhrman JS, Zhang Y, et al. High and low molecular weight hyaluronic acid differentially influence macrophage activation. *ACS Biomater Sci Eng.* 2015 Jul 13;1(7):481-493
- Rowland M, Foxcroft L, et al. Breastfeeding and sexuality immediately postpartum. *Can Fam Physician* 2005; 51:1366-7
- Sheikh AY, Gibson JJ, Rollins MD, et al. Effect of hyperoxia on vascular endothelial growth factor levels in a wound model. *Arch. Surg.* 2000; 135:1293-1297
- Tandara A, Mustoe T. Oxygen in wound healing. More than a nutrient. *World J. Surg.* (2004) 28: 294
- Tezel A, Fredrickson GH. The science of hyaluronic acid dermal fillers. *J Cosmet Laser Ther.* 2008 Mar;10(1):35-42

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

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	Lettura - Il dolore vulvare: visione e strategie terapeutiche Filippo Murina (Milano)
14:55-15:00	Discussione
15:00-15:25	Lettura - 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	Pag. 06
Ringraziamenti	Pag. 09
Genomica e dolore: che cosa ci può rivelare lo studio del DNA?	Pag. 10
Ginecologia endocrino-metabolica: i <i>trigger</i> negletti di infiammazione e dolore nella donna	Pag. 14
Che cosa c'è dentro il dolore pelvico cronico: dalla fisiopatologia al razionale di cura	Pag. 18
Intestino, microbiota e cervello viscerale: la prima regia del dolore	Pag. 23
Endometriosi, dolore e sessualità: come superare le persistenti omissioni diagnostiche?	Pag. 28
Dismenorrea severa e cicli mestruali abbondanti: sono predittivi di endometriosi e disfunzioni sessuali?	Pag. 38
Endometriosi: dolore sessuale e disfunzioni sessuali femminili in comorbidità	Pag. 49
Terapia medica per endometriosi, prima e dopo chirurgia: la sfida di proteggere salute e sessualità	Pag. 57
Contraccezione ormonale e controllo del dolore pelvico nell'adolescente	Pag. 68
Progestinici orali e controllo del dolore: come personalizzare la scelta	Pag. 69
LARC ed endometriosi: ragioni della scelta	Pag. 75
Il dolore pelvico da endometriosi: quando, come e perché interviene il ginecologo chirurgo	Pag. 80
Il dolore genitale oncologico: quando, come e perché interviene il ginecologo oncologo	Pag. 85
Prevenzione del dolore in ostetricia: focus sulla gravidanza	Pag. 89
Prevenzione dei traumi perineali e del dolore correlato nel post parto	Pag. 95

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>