

SINDROME GENITO-URINARIA DELLA MENOPAUSA: DALLA FISIOPATOLOGIA AL RUOLO DEGLI ANDROGENI

Dania Gambini

Consulente in Ginecologia e Ostetricia, Ospedale San Raffaele, Milano

La sindrome genito-urinaria della menopausa (*Genitourinary Syndrome of the Menopause*, GSM) include un insieme di segni e sintomi legati alla carenza degli ormoni sessuali, con modifiche strutturali e funzionali dei genitali esterni, della vagina, dell'uretra e della vescica. Interessa sintomatologicamente più del 50% delle donne in menopausa e include sintomi **vulvo-vaginali** (secchezza, bruciore, prurito, leucorrea), **sessuali** (secchezza vaginale, dolore coitale/dispareunia, disfunzioni sessuali) e **urinari** (urgenza, disuria, cistiti ricorrenti). Questa comorbilità sintomatologica è sottesa da un **processo infiammatorio cronico e distruttivo** che coinvolge a tutto spessore le strutture anatomiche genito-urinarie. Tale infiammazione è causata dalla perdita degli estrogeni e del progesterone e dalla concomitante riduzione età-dipendente degli androgeni (Graziottin, 2021). Nel 2014 la *North American Menopause Society* (NAMS) e la *International Society for the Study of Women's Sexual Health* (ISSWSH) hanno coniato il termine di **"sindrome genitourinaria della menopausa"**, ritenendolo medicalmente più appropriato rispetto al termine di atrofia vulvo-vaginale (VVA) che non include i sintomi correlati all'apparato urinario e ha una connotazione negativa (Kagan et al, 2019). Attualmente con il termine GSM si include l'atrofia vulvo-vaginale (VVA) e la parallela involuzione delle strutture uretrali, vescicali e dei corpi cavernosi, oltre che delle strutture muscolo-connettivali del pavimento pelvico (Portman et al, 2014). Diversi studi hanno dimostrato gli effetti negativi della GSM sulla qualità di vita e sul benessere relazionale e psico-sessuale delle donne in menopausa (Kingsberg et al, 2013; Moral et al, 2018).

Approccio terapeutico

La terapia vaginale rappresenta la prima scelta farmacologica della GSM secondo le raccomandazioni della *North American Menopause Society* (NAMS, 2007) e della *International Menopause Society* (Baber et al, 2016), al dosaggio e con la frequenza più bassi ma efficaci a contrastare i sintomi riportati dalla paziente. L'utilizzo degli **estrogeni topici** a basso dosaggio non richiede la contemporanea somministrazione di progesterone (NAMS, 2017) e, come attestato dall'*American College of Obstetrics and Gynecology*, non necessita di sorveglianza ecografica endometriale se non in caso di perdite ematiche atipiche (ACOG, 2014). La terapia con estrogeni locali ricostituisce l'epitelio vaginale e uretrale, aumentandone lo spessore e riportando la tipica cellularità; inoltre determina la ricolonizzazione vaginale da parte dei lattobacilli, con conseguente riduzione del pH vaginale e riduzione dell'incidenza di vaginiti, sfruttando la deposizione di glicogeno.

Fra le possibili scelte terapeutiche ad applicazione topica della GSM dobbiamo considerare anche l'utilizzo di **derivati androgenici** (prasterone, deidroepianandrosterone [DHEA] e testosterone): gli androgeni hanno infatti quattro funzioni

fondamentali (trofica, sessuale, antinfiammatoria, ricostruttiva) per il recupero anatomico-funzionale genitale in menopausa. Gli androgeni raggiungono in età fertile alte concentrazioni plasmatiche, addirittura superiori a quella degli estrogeni (a eccezione della gravidanza). La presenza dei loro recettori è stata dimostrata in molti organi, e l'interazione ormone-recettore attiva funzioni androgeno-mediate a livello somatico, sessuale e riproduttivo (Graziottin, 2021). Raggiungono il picco plasmatico all'età di vent'anni, per poi ridursi progressivamente per effetto dell'età: a cinquant'anni la donna ha perso circa il 50% del testosterone e il 60-70% del DHEA (l'ovariectomia bilaterale riduce il testosterone dell'80%).

Principali caratteristiche degli androgeni

Testosterone

In età fertile, il testosterone viene prodotto per circa un quarto dall'ovaio (cellule di Leydig), un quarto dalla ghiandola surrenale e la rimanente parte nei tessuti periferici a partire da vari precursori. Si comporta come un pro-ormone: con il suo metabolita diidrotestosterone (DHT) è il più potente ligando endogeno del recettore per androgeni (Nieschlag et al, 2004). Agisce attraverso tre modalità:

- come **testosterone**, su muscolo, osso e sulle vie dopaminergiche cerebrali, mediando le vie appetitive e del piacere, sviluppando competenze motorie e trofismo muscolare; a livello ovarico, interviene modulando l'ovulazione, con effetti diversi a seconda dei livelli plasmatici e intraovarici;
- convertito a **estradiolo**, mediante l'aromatasi, agisce a livello del sistema nervoso centrale e del tessuto osseo;
- attivato a **diidrotestosterone** (DHT), mediante la 5-alfa-reduttasi, esplica azione antinfiammatoria, trofica, sessuale e ricostruttiva a livello vaginale, vulvare, dei corpi cavernosi e delle strutture muscolari del pavimento pelvico (Graziottin, 2021).

La **preparazione galenica** a base di testosterone, propionato o di origine vegetale, può essere indicata per la terapia della GSM, soprattutto quando la paziente lamenta una dominante componente sessuale. L'applicazione vestibolo-vaginale dell'ormone permette di valorizzare una potente azione locale, antinfiammatoria e ricostruttiva, mediata dall'attivazione dei recettori per androgeni espressi in particolare a livello vestibolare e nelle piccole labbra (Palacios, 2020). La pomata galenica di testosterone porta a un effetto trofico, a tutto spessore, su tutte le componenti tessutali della vulva e della vagina, già evidenti dopo 3-6 mesi di terapia locale; sull'uretra e sulla vescica, con miglioramento dell'incontinenza da urgenza; sui muscoli del pavimento pelvico, con potenziamento dei benefici ottenibili con la fisioterapia. Determina inoltre un miglioramento della funzione sessuale, in *primis* nella sua dimensione vulvovaginale (Graziottin, 2021). Sui vantaggi del testosterone locale, vulvovaginale, per la cura della GSM, sono in corso ricerche anche nelle donne con tumore al seno in terapia con inibitori della aromatasi (attualmente persiste la controindicazione al suo utilizzo nelle donne con pregressa neoplasia mammaria). La somministrazione del testosterone per via vulvare e vaginale può essere utile, infine, per l'eventuale rilascio sistemico del principio attivo, sempre in relazione alla dose usata, che va quindi accurata-

mente valutata. Le condizioni anatomiche che ne favoriscono l'assorbimento includono un'ampia area di contatto con il farmaco, una ricca rete vasale arteriosa e venosa, e una superficie molto permeabile per l'assenza di strato corneo nella mucosa (Basson et al, 2010).

Il testosterone viene somministrato a scopo terapeutico in forma di estere o bioidentica:

- **gli esteri del testosterone** sono considerati pro-farmaci dell'ormone stesso, ma presentano caratteristiche chimiche e farmacocinetiche differenti. Vengono prodotti per via sintetica e la loro somministrazione ha lo scopo di allungare l'emivita plasmatica del testosterone, riducendo la frequenza posologica. L'estere propionato ha un'emivita di circa 20 ore e ha un tempo di eliminazione superiore ai 4 giorni, l'emivita dell'enantato è di 108 ore e quella dell'undecanoato di più di 500 ore (Graziottin, 2021);
- il **testosterone vegetal origin** è il testosterone bioidentico ottenuto per semisintesi da una matrice vegetale contenente molecole a base steroidea; ha un'emivita inferiore alle 12 ore e viene completamente eliminato dall'organismo entro le 24 ore.

La produzione fisiologica del testosterone avviene con ritmo circadiano. La curva plasmatica del testosterone nella donna presenta un'unica acrofase nelle primissime ore del mattino per conservare un livello basale durante tutto il resto della giornata. Un dato che potrebbe far considerare come ottimale una somministrazione mattutina, valida per entrambi i tipi di preparazione.

In Italia, le preparazioni galeniche del testosterone per uso vulvovaginale attualmente più usate sono due:

- 1) **testosterone propionato**, all'1% o 2%, in vaselina filante quanto basta a grammi cento (quindi 10 o 20 mg per grammo di crema). Data la lunga emivita del testosterone nella sua forma di estere, questo tipo di pomata dovrebbe essere applicato in minima quantità, per minimizzare assorbimento e possibili effetti sistemici;
- 2) **testosterone di origine vegetale**, comunemente formulato in crema transdermica Pentravan® al dosaggio di 2,8 mg al giorno, con una completa eliminazione entro le 24 ore. Il dosaggio di applicazione giornaliera del testosterone in crema potrà essere ridotto fino a 10 volte, per arrivare all'applicazione di 300 mcg di testosterone al giorno annullando la quota di assorbimento sistemico dell'ormone (Fernandes et al, 2018).

L'ottimizzazione e la standardizzazione del farmaco galenico sono resi possibili attraverso l'utilizzo di una base in crema (Pentravan®) che favorisce la penetrazione transdermica del testosterone attraverso liposomi mono- e *double-layer*. Pentravan® è un'emulsione olio in acqua. È priva di fragranze e derivati del petrolio, quali la vaselina e altre sostanze comunemente ritenute sensibilizzanti, fra cui i parabeni. La sua somministrazione avviene mediante un dispositivo TopiCLICK®, approvato dalla FDA, che ne garantisce la corretta conservazione e allo stesso tempo ne permette l'utilizzo in unità posologiche standardizzate.

Gli **effetti collaterali** che possono indurre a sospendere il farmaco, in circa l'1% delle pazienti, riguardano il senso di "gonfiore eccessivo", di "fastidio", di eccitabilità non desiderata. In caso di dosi eccessive e/o di elevato assorbimento, la donna può segnalare acne, seborrea, assottigliamento/caduta dei capelli, ir-

sutismo. Il testosterone in pomata, vulvare e/o vaginale, resta controindicato in caso di tumori ormono-dipendenti (mammella e adenocarcinoma dell'utero e/o dell'ovaio). Prudenzialmente, è controindicato anche in caso di alopecia androgenetica, o altri segni di pregresso iperandrogenismo, per esempio acne severa con "priming" del recettore cutaneo androgenico in età fertile (Graziottin, 2021).

Deidroepiandrosterone (DHEA)

Il DHEA è ugualmente un pro-ormone. Ha azioni trofiche, sessuali, antinfiammatorie e ricostruttive, soprattutto attraverso i suoi metaboliti attivi, testosterone, diidrotestosterone ed estradiolo. Dal DHEA derivano estrogeni (estradiolo, estrone), androgeni (testosterone, diidrotestosterone e androstenedione), progesterone e allopregnanolone.

Gli ormoni sessuali derivati dal DHEA mediano **funzioni complesse**, più evidenti a livello cerebrale, osseo, muscolare, genitale e sessuale. Contribuiscono alla crescita puberale, aumentano i livelli di energia vitale e il desiderio sessuale. Modulano aspetti critici della riproduzione, specialmente in fase ovulatoria. Aumentano la **resilienza** a stress biologici e/o psichici. Hanno effetto ansiolitico e antidepressivo, ben documentato nell'animale da esperimento. Modulano l'efficacia e l'appropriatezza della **risposta immunitaria**. In particolare, gli androgeni riducono la produzione degli anticorpi, riducono il numero delle cellule T e stimolano la produzione di citochine antinfiammatorie (Ben-Batalla et al, 2020). La progressiva riduzione età-dipendente degli androgeni contribuisce all'invecchiamento sistemico e genitale. La caduta dei livelli degli androgeni, parallela alla carenza estrogenica conseguente all'esaurimento ovarico, contribuisce all'**infiammazione sistemica di basso grado** tipica della post-menopausa, e alla parallela involuzione degli organi urogenitali e dei muscoli del pavimento pelvico (Castelan et al, 2020).

Prasterone

L'unico farmaco androgenico attualmente approvato per la terapia della GSM è il prasterone, un **deidroepiandrosterone sintetico** messo a punto dal professor Fernand Labrie (Labrie et al, 1997) che ne ha documentato l'efficacia e la sicurezza in numerosi studi clinici. Il meccanismo d'azione intracellulare tipico del prasterone (**intracrinologia**), che porta alla sintesi degli ormoni attivi, estradiolo e testosterone, all'interno della cellula, con l'eliminazione nel torrente circolatorio di cataboliti inattivi, è garanzia di un ampio profilo di sicurezza; il prasterone presenta un'azione terapeutica sulla GSM sia in somministrazione isolata sia in sinergia con terapie ormonali sistemiche; la sua somministrazione porta alla riduzione del pH vaginale, all'aumento delle cellule superficiali vaginali con riduzione percentuale delle cellule basali, al miglioramento del trofismo vaginale in termini di colore, spessore e integrità della mucosa vaginale. Tali modificazioni anatomiche portano a una riduzione del **dolore ai rapporti** (dispareunia introitale) e riduzione della **secchezza vulvovaginale**. La posologia consigliata è di 1 ovulo in vagina alla sera (6,5 mg), senza limiti di tempo e senza *black box*. La cura può essere iniziata anche dopo anni dalla menopausa, con notevoli benefici sulla GMS.

Restano **controindicazioni** attive anche per il prasterone i pregressi tumori

ormono-dipendenti (mammella e adenocarcinoma dell'utero e/o dell'ovaio). L'effetto collaterale riportato maggiormente riguarda un incremento della leucorrea, che tuttavia raramente induce alla sospensione del farmaco (Graziottin, 2021).

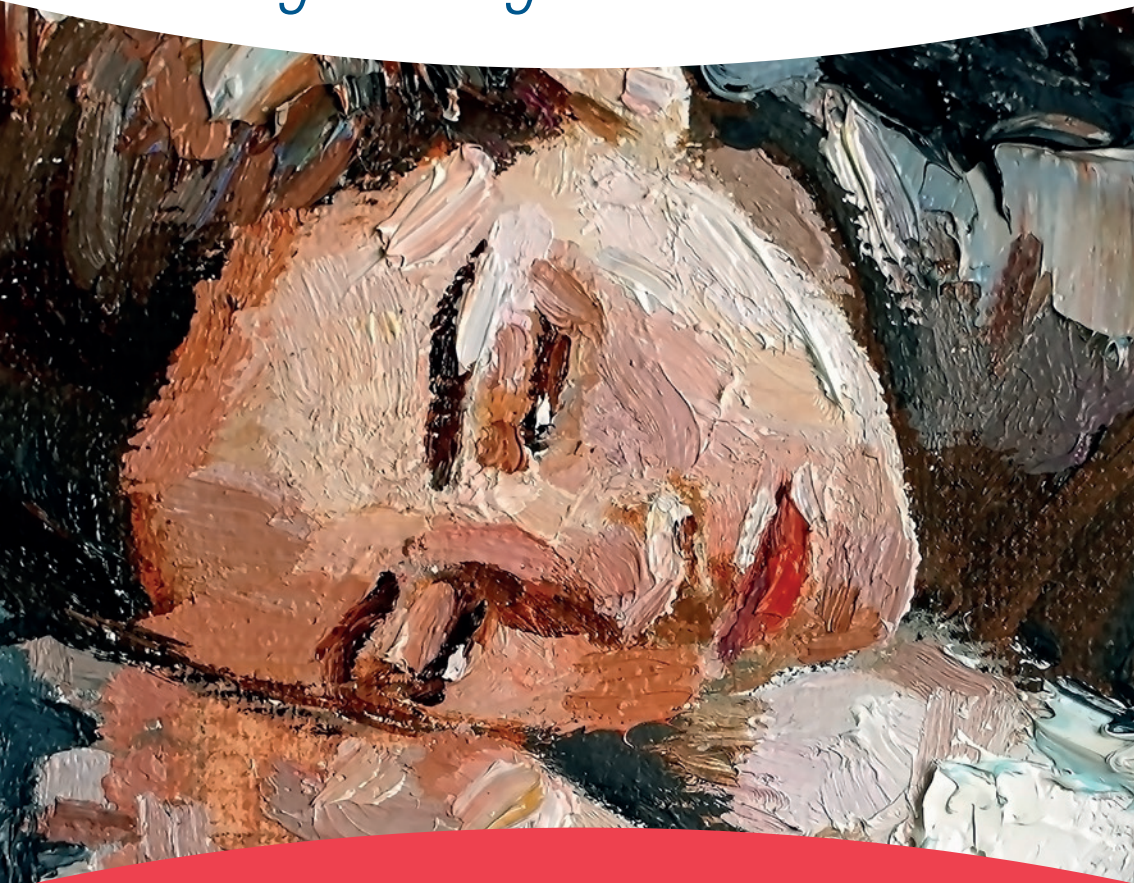
Conclusioni

L'evidenza biologica – anatomica, fisiopatologica ed endocrinologica – conferma che gli androgeni utilizzati per via topica rappresentano un valido approccio terapeutico nella terapia della GSM, con ottimo profilo di sicurezza e grande semplicità d'uso.

Bibliografia

- American College of Obstetrics and Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 141: management of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol.* 2014;123(1):202-16
- Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric.* 2016; 19(2):109-50
- Basson R, Brotto LA, Petkau AJ, et al. Role of androgens in women's sexual dysfunction. *Menopause.* 2010.17(5). p.962-971
- Behre HM, Wang C, Handelsman DJ, Nieschlag E. Pharmacology of testosterone preparations. In: *Testosterone. Action, deficiency, substitution.* Cambridge University Press, 2004, 405-444
- Ben-Batalla I, Vargas-Delgado ME, et al. Influence of androgens on immunity to self and foreign: effects on immunity and cancer. *Front. Immunol.* 2020;11:1184
- Castelán F, Cuevas-Romero E, Martínez-Gómez M. The expression of hormone receptors as a gateway toward understanding endocrine actions in female pelvic floor muscles. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2020;20(3):305-320
- Fernandes T, Pedro AO, Baccaro LF, et al. Hormonal, metabolic, and endometrial safety of testosterone vaginal cream versus estrogens for the treatment of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: a randomized, placebo-controlled study. *Menopause.* 2018. 25(6). p.641-647
- Graziottin A. Androgeni e sindrome genitourinaria della menopausa. Perché, quando e per chi sono indicati. *La Rivista Italiana di Ostetricia e Ginecologia (LRIOG),* 2021, 1,7-20
- Kagan R, Kellogg-Spadt S, Parish SJ. Practical treatment considerations in the management of genitourinary syndrome of menopause. *Drugs and Aging,* 2019;36:897-908
- Kingsber SA, Wysocki S, Magnus L, et al. Vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women: findings from the REVIVE (Real Women's Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal ChangEs) survey. *J Sex Med.* 2013;10(7):1790-9
- Labrie F, Belanger A, Cusan L, et al. Physiological changes in dehydroepiandrosterone are not reflected by serum levels of active androgens and estrogens but of their metabolites: intracrinology. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(8). p.2403-2409
- Moral E, Delgado JL, Carmona F, et al. The impact of genitourinary syndrome of menopause on well-being, functioning, and quality of life in postmenopausal women. *Menopause.* 2018;25(12):1418-23
- North American Menopause Society. The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause,* 2007;14(3 pt 1):355-69
- North American Menopause Society. The 2017 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause,* 2017;24(7):728-53
- Palacios S. Expression of androgen receptors in the structures of vulvovaginal tissue. *Menopause,* 2020. 27(11):1336-1342
- Portman DJ, Gass ML. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Menopause.* 2014; 21(10):1063-8

**DOLORE, INFIAMMAZIONE
E COMORBILITÀ**
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 comorbilità: 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 comorbilità 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>