

Dolore vulvare e dolore pelvico cronico: ruolo della contraccettazione ormonale con estradiolo valerato e dienogest

Alessandra Graziottin

Direttore, Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica, H. San Raffaele Resnati, Milano
Presidente, Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus
www.alessandragraziottin.it
www.fondazionegraziottin.org

Introduzione

Che cosa hanno in comune il **dolore vulvare**, specialmente se cronico o neuropatico (vulvodinia), e il **dolore pelvico cronico** (Chronic Pelvic Pain, CPP)? Il dolore vulvare contribuisce al dolore pelvico cronico: costituisce infatti uno dei principali, e ancora negletti, affluenti del grande fiume del dolore pelvico cronico. Condivide inoltre con il CPP molte caratteristiche patogenetiche e cliniche, sul fronte dell'infiammazione, del dolore e della sensibilità agli ormoni sessuali.

Obiettivo della presentazione è analizzare le caratteristiche comuni tra dolore vulvare e CPP, e il ruolo della contraccettazione ormonale con estradiolo valerato e dienogest nel modulare infiammazione e dolore in queste patologie.

Infiammazione e dolore

Le **caratteristiche patogenetiche e cliniche** condivise tra dolore vulvare e CPP includono:

- **l'infiammazione dei tessuti periferici** che li sottende, mediata dall'iperattività delle cellule di difesa e in particolare dai mastociti (Graziottin et al, 2014; Graziottin e Murina 2011; Graziottin e Murina 2017);
- **la neuroinfiammazione**, che aumenta in parallelo alla progressiva cronicizzazione del dolore, coinvolgendo le componenti sia neuronali, sia gliali (Graziottin e Murina 2011; Graziottin e Murina 2017);
- **la vulnerabilità endocrina alle fluttuazioni dei livelli di estrogeni e di progesterone**, specialmente in fase mestruale, con peggioramenti periodici (catameniali) dell'infiammazione e del dolore (menstrual flares) (Graziottin e Zanello 2015);
- **la persistenza di tale sensibilità**, se durante la contraccettazione ormonale l'intervallo libero di ormoni (Hormone Free Interval, HFI) resta di 7 giorni (Graziottin 2014);
- **la riduzione dell'infiammazione, del dolore e dei flares mestruali**, sia

del dolore vulvare, sia del CPP, se l'HFI è ridotto a due giorni, come dimostrato dagli studi Harmony I (Jensen et al, 2013) e Harmony II (Macias et al, 2013 ; Graziottin 2014).

Mestruazione, infiammazione e dolore

La mestruazione è l'**epifenomeno genitale** di eventi endocrini ipotalamo-ipofiso-ovarici. L'eterogeneità dei sintomi perimestruali ha una solida base biologica comune, legata al **livello di infiammazione** attivata a livello genitale e sistemico dalla caduta premestruale di estrogeni e progesterone (Graziottin e Zanello 2015).

L'infiammazione, con aumento di citochine e altri marker, è sottesa dalla degranulazione dei mastociti a livello dello strato basale dell'endometrio, nel sangue, **negli organi in cui i mastociti siano già attivati per patologie locali**, e quindi a livello di vestibolo vulvare/vulva, **nel dolore vulvare**, e di peritoneo, intestino, e/o vescica, nel CPP, oltre che nel cervello, data la crescente neuroinfiammazione tipica di queste condizioni infiammatorie croniche.

Il viraggio dell'infiammazione da fisiologica a patologica aumenta la gravità dei sintomi perimestruali, che persistono, sebbene attenuati, durante l'intervallo libero da ormoni nella contracccezione ormonale. Riducendo la durata dell'intervallo da sette a quattro o due giorni è possibile ridurre significativamente i sintomi perimestruali genitali e sistemici nelle donne che al momento della cura non desiderino gravidanze (Graziottin 2015).

Mestruazione, infiammazione e intervallo libero da ormoni (HFI): concetti chiave

- La mestruazione è l'**epifenomeno genitale** di eventi endocrini, infiammatori e immunitari sistemici. Il distacco a stampo dell'endometrio si associa a **iperattività e degranulazione dei mastociti** nello strato basale e ad **aumento di citochine sistemiche**.
- Maggiore è l'**aumento di citochine** e di altri indici infiammatori, maggiore è la **sintomatologia dolorosa e depressiva** associata alla mestruazione. L'intensità dei sintomi causati dall'infiammazione alimenta poi i vissuti negativi.
- Il ripetersi delle infiammazioni associate alle mestruazioni **peggiora il quadro infiammatorio pelvico e la neuroinfiammazione**. Va sottolineato che, cento anni fa, le donne avevano 140-150 cicli nell'arco dell'intera vita fertile, mentre ora ne hanno 450-480: il numero degli episodi infiammatori associato al ciclo è dunque triplicato.
- La mestruazione è necessaria: **biologicamente**, per garantire un adeguato rinnovamento dell'endometrio affinché ci sia una recettività ottimale per la morula se la donna cerca una gravidanza; **culturalmente**, per le donne e le culture che la considerano un pilastro di salute, di fertilità, ma

anche un segno atteso di mancato concepimento quando la gravidanza non sia desiderata.

- La mestruazione non è invece necessaria **in quanto tale** alla salute della donna. Sono invece necessari la presenza e l'equilibrio di **estrogeni, progesterone e testosterone** in dosi fisiologiche, non l'epifenomeno mestruale in quanto tale.
- La caduta premestruale di estrogeni e di progesterone aumenta la **degranolazione dei mastociti e la produzione di molecole infiammatorie**, con dolore e sintomi algico-depressivi associati alle mestruazioni.
- I sintomi catameniali sono presenti **anche durante l'intervallo libero da ormoni** (Hormone Free Interval, HFI) fra un ciclo contraccettivo con estroprogestinici e il successivo. I sintomi **sono massimi** quando l'intervallo (HFI) è di sette giorni, **si riducono** quando è di quattro, **sono minimi** nell'intervallo di due giorni, presente solo con la pillola con estradiolo valerato e dienogest.
- Stabilizzare i **livelli di estradiolo** evita sia i picchi di degranolazione mastocitaria, con il parallelo picco infiammatorio e algico, sia i sintomi catameniali associati.
- La stabilizzazione può essere ottenuta con un estroprogestinico **riducendo l'HFI o addirittura eliminandolo**, quando la gravità dei sintomi catameniali lo richieda e/o la donna lo desideri.

Modificata da Graziottin e Zanello, 2015

La **fisiologia della mestruazione** condivide con i processi infiammatori molte caratteristiche biologiche comuni. Il processo è finemente regolato dai livelli ormonali e, specificamente, dalla caduta dei livelli di estradiolo e di progesterone quando non si sia verificato il concepimento. In particolare, il **progesterone ha proprietà antinfiammatorie** e il suo rapido calo (insieme a quello degli estrogeni) nella fase secretoria tardiva di ogni ciclo ovulatorio, in assenza di concepimento, **attiva una sequenza di eventi interdipendenti di natura infiammatoria** che coinvolge interazioni cellulari locali nell'endometrio.

Mastociti, infiammazione e dolore

I **mastociti** sono i grandi direttori d'orchestra del fenomeno infiammatorio che sottende la mestruazione e che è attivato dalla caduta dei livelli di estradiolo e progesterone. I mastociti sono cellule del sistema immunitario, sensori cellulari fondamentali nei processi infiammatori che, se stimolati, rilasciano una serie di **mediatori** per orchestrare **una risposta infiammatoria**. Rilascio differenziato per tipo di molecole e per polarità di liberazione, a seconda degli stimoli agonisti che inducono la degranolazione. Per esempio, un polo mastocitario libera **triptasi ed eparanasi**, che creano microtunnel tissutali nelle sottomucose, mentre il polo opposto libera **fattori angiogenetici** per la creazione di nuovi vasi: un fenomeno oggi considerato cardinale nell'**endometriosi** (Asante e Taylor 2011).

Questi mediatori possono avviare direttamente le risposte infiammatorie sulle cellule residenti nel tessuto. Nel contempo, con azione parallela, possono regolare o alterare l'attività delle cellule del sistema immunitario e del sistema nervoso, fra cui la microglia (Graziottin et al, 2014).

Il fenomeno si traduce, **da un lato**, per la caduta del progesterone, in una diminuzione della protezione dalle specie reattive dell'ossigeno (ROS); **dall'altro**, per la caduta degli estrogeni, in un aumentato rilascio del fattore di trascrizione NF B, di prostaglandine (PG) pro-infiammatorie, di citochine, di chemochine e di metalloproteinasi di matrice (MMP) (Evans e Salamonsen 2012). Questa liberazione massiccia di sostanze dell'infiammazione da parte dei mastociti a livello dello strato basale dell'endometrio induce **uno stress ipossico locale con necrosi controllata, nell'entità e nel tempo, di cellule endometriali**, che prelude al distacco "a stampo" dell'endometrio stesso (Maybin e Critchley 2011). Questo processo infiammatorio è finalizzato a rinnovare l'endometrio e la sua "fresca" recettività all'impianto di un eventuale uovo fecondato nel ciclo successivo.

Per definizione, questo tipo di distacco (e l'infiammazione che lo sottende) è **fisiologico** quando è:

- **sincrono**, ossia quando coinvolge contemporaneamente tutta la parte più interna dell'endometrio che riveste la cavità uterina ("a stampo", appunto);
- **netto e limitato nel tempo**, con un inizio preciso, senza piccole perdite di sangue (spotting, dall'inglese "to spot", macchiare) premestruali o postmestruali.

Se questo processo non è ben coordinato, a causa sia di squilibri ormonali sia di disordini di tipo immunitario o infettivo, determina **un processo infiammatorio eccessivo e/o persistente** con distacco irregolare e prolungato dell'endometrio, che si traduce in spotting di varia intensità sino a una franca menometrorragia.

La mestruazione ha una partecipazione molto importante non solo del sistema endocrino, ma anche del sistema immunitario. Infatti, **la diminuzione degli estrogeni e del progesterone determina una massiccia liberazione di monociti, mastociti e di conseguenza dei principali mediatori del processo infiammatorio**, come citochine (IL-1,8), prostaglandine (PGE2, PGF2) e metalloproteinasi (MMP) (Critchley et al, 2001; King e Critchley 2010). In particolare, i mastociti attivati prima del ciclo mestruale hanno il potenziale per stimolare la produzione di MMP da parte delle cellule stromali dell'endometrio, spiegando la natura locale e l'attività delle metalloproteinasi della matrice endometriale nella formazione dei punti focali di rottura tissutale (Zhang et al, 1998). Tutte queste sostanze di natura pro-infiammatoria, che agiscono di concerto, aumentano la permeabilità

vascolare e stimolano l'inizio della mestruazione, la cui quantità di flusso è determinato dal diametro delle arterie elicine e dall'intensità del fenomeno infiammatorio (Critchley et al, 2001).

Punto chiave: durante la mestruazione, l'infiammazione locale attivata a livello endometriale è **fisiologica**, perché finalizzata a rinnovare l'endometrio, quando è sincrona, ben limitata nell'intensità e nel tempo, con sintomi lievi e segni precisi (inizio e fine del ciclo molto netti, quantità regolare, dolore mestruale lieve o assente, assenza di sintomi sistemici rilevanti). L'infiammazione locale e l'infiammazione sistemica, associate al ciclo, possono invece diventare **crescentemente patologiche** quando sono persistenti, severe e/o prolungate, e/o quando si associano a sintomi severi o francamente invalidanti (sindrome premestruale, dismenorrea, dischezia, dolore pelvico cronico, cefalea, mialgia, astenia, peggioramento del dolore vulvare), e a segni di ciclo irregolare (spotting pre e /o postmestruale, ciclo abbondante e/o prolungato).

Contraccezione, intervallo libero da ormoni e modulazione del dolore

In contraccezione, **un apporto equilibrato di estrogeni e progestinici** risulta di fondamentale importanza per avere efficacia contraccettiva, regolarità del ciclo e un sanguinamento controllato (pseudomestruazione), senza un eccessivo sfaldamento mestruale.

In particolare, **la stabilità dei livelli di estradiolo** è associata a un maggior profilo di benessere rispetto alle situazioni di maggiore fluttuazione associate a un intervallo libero da ormoni (HFI) di 7 giorni. L'assunzione di contraccettivi è necessaria per garantire la contraccezione e per avere i livelli ormonali necessari per un appropriato trofismo tissutale genitale e sistemico, non necessariamente per lo sfaldamento mestruale (Graziottin A et al, 2014).

La periodicità dei sintomi, infatti, è mantenuta anche durante l'assunzione dei contraccettivi orali, anche se con intensità minore. Aumentando di 3 giorni il trattamento attivo con una pillola di etinilestradiolo 20 µg e drospirenone 3 mg, e riducendo quindi da 7 a 4 giorni l'intervallo attivo, libero da ormoni (HFI), è stata osservata una riduzione del dolore pelvico, della cefalea e della mastodinia (Sulak et al, 2000). In un altro studio condotto con pillola di etinilestradiolo 30 µg e drospirenone 3 mg si è visto che:

- riducendo l'HFI da 7 a 4 giorni, se la terapia ormonale viene ripresa al 4° giorno dell'intervallo, i livelli di LH e FSH tendono a diminuire, mentre se l'intervallo ha una durata di 7 giorni, i valori di LH e di FSH aumentano progressivamente dal 4° giorno di pausa in poi;
- anche l'estradiolo, se la pillola viene ripresa al 4° giorno, non aumenta fino a valori di 55 pg/ml come nella terapia classica, ma si stabilizza attorno a valori di 25 pg/ml;

- analogamente, l'inibina B, prodotta dal follicolo ovarico, marcatore di fertilità e indice di una ripresa di attività del follicolo, diminuisce in caso di ripresa della terapia al 4° giorno fino a valori di 10 pg/ml, mentre aumenta fino a valori di 80 pg/ml quando la terapia tradizionale viene ripresa al 7° giorno.

Ciò può in parte spiegare perché l'efficacia delle pillole presenti un tasso di fallimento del 5% nell'uso reale, in quanto spesso le donne dimenticano proprio le prime pillole di una nuova confezione, le più pericolose per la possibile perdita di efficacia contraccettiva.

Di converso, **più si accorcia l'intervallo libero da ormoni, più vengono ridotti i sintomi algico-depressivi catameniali, mentre aumenta significativamente l'efficacia contraccettiva** (Willis et al, 2006), soprattutto nelle giovani donne che sono le più vulnerabili alle dimenticanze (Dinger et al, 2014).

Dolore pelvico cronico e riduzione dell'HFI: gli studi Harmony I e Harmony II

Gli studi Harmony I e Harmony II sono stati condotti per valutare se per le donne affette da sintomi mestruali, e in particolare dal peggioramento della cefalea e del dolore pelvico cronico, fosse più vantaggioso assumere una pillola con estradiolo valerato e dienogest (E2V+DNG) con un regime 26+2, oppure una pillola con il classico regime 21+7 contenente etinilestradiolo e norgestimato (EE+NGM) (Harmony I, Jensen et al, 2013), o etinilestradiolo e levonorgestrel (EE+LNG) (Harmony II, Macias et al, 2013).

Gli studi sono stati condotti in donne sane (N=858, randomizzate), di età compresa tra i 18 e i 50 anni, che avevano già usato una pillola con regime 21+7 e che avevano almeno un sintomo da sospensione, fra cui la cefalea mestruale o il dolore pelvico cronico.

In entrambi gli studi, E2V/DNG ha indotto una più rapida e significativa riduzione della frequenza e dell'intensità dei sintomi di emicrania e dolore pelvico cronico, confermando la validità del regime 26+2 nel trattamento dei sintomi catameniali.

L'esperienza clinica mostra come questo regime sia particolarmente favorevole nel ridurre i flares mestruali, con il peggioramento del dolore vulvare e vescicale, nelle donne affette da queste patologie.

Punto chiave: la pillola con E2V/DNG riduce l'intensità dei sintomi mestruali, e in particolare dei flares di dolore vulvare e dolore pelvico cronico, con due meccanismi principali:

- 1) dà livelli costanti di estradiolo plasmatico, intorno ai 50 picogrammi/mL (range 37-62 pg/mL), modulando e riducendo la degranolazione dei mastociti, altrimenti stimolata dalla drastica caduta mestruale dei livelli di estrogeni e progesterone tipici del ciclo naturale, quando

l'estradiolo varia dai 50-100 pg/mL dopo la mestruazione ai 400-500 pg/mL all'ovulazione e ai 20-250 tipici della fase luteale;

- 2) diminuisce l'HFI a soli due giorni, riducendo ulteriormente la degranolazione mastocitaria e l'infiammazione associata.

Conclusioni

La lettura eziopatogenetica del rapporto fra mestruazioni, infiammazione e sintomi catameniali evidenzia come la fase mestruale, da ciclo naturale o da regime contraccettivo 21+7, sia caratterizzata da un peggioramento del dolore, specialmente in caso di dolore vulvare e dolore pelvico cronico.

Le evidenze emerse dagli studi prospettici randomizzati e controllati Harmony I e Harmony II indicano che **il regime contraccettivo 26+2 dovrebbe essere preso in considerazione nella terapia multimodale delle donne con dolore pelvico cronico** che presentino peggioramenti mestruali del dolore, che non desiderino concepire al momento della valutazione clinica e che considerino con interesse i vantaggi di questo regime sia sul fronte contraccettivo, sia, e ancor più, sul fronte terapeutico.

L'esperienza clinica dell'Autrice mostra in particolare come la modulazione dei flares di dolore mestruale, grazie a una pillola contraccettiva con HFI di soli due giorni, possa essere considerata come **utile integrazione anche al trattamento multimodale del dolore vulvare stesso**, oltre che del dolore pelvico cronico, in età fertile.

Bibliografia

- Asante A, Taylor RN. Endometriosis: the role of neuroangiogenesis. *Annu Rev Physiol.* 2011;73:163-82.
- Critchley HO, Kelly RW, Brenner RM, Baird DT. The endocrinology of menstruation--a role for the immune system. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001 Dec;55(6):701-10.
- Dinger J, Bardenheuer K, Heinemann K. Cardiovascular and general safety of a 24-day regimen of drospirenone-containing combined oral contraceptives: final results from the International Active Surveillance Study of Women Taking Oral Contraceptives. *Contraception.* 2014; 89(4):253-63.
- Evans J, Salamsen LA. Inflammation, leukocytes and menstruation. *Rev Endocr Metab Disord.* 2012;13(4):277-88.
- Graziottin A. Contraception containing estradiol valerate and dienogest. Advantages, adherence and user satisfaction - La contraccezione con estradiolo valerato e dienogest. Il punto su vantaggi, aderenza e soddisfazione d'uso. *Minerva Ginecologica* 2014, 66, 479-495
- Graziottin A. "The shorter, the better": a review of the evidence for a shorter contraception hormone-free interval. *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care.* 2015 Aug 20:1-13
- Graziottin A, Murina F. *Vulvodinia.* Springer Verlag, Milano, 2011
- Graziottin A, Murina F. *Vulvar pain from childhood to old age.* Springer Verlag 2017
- Graziottin A, Skaper S, Fusco M. Mast cells in chronic inflammation, pelvic pain and depression in women. *Gynecol Endocrinol.* 2014 Jul;30(7):472-7. doi: 10.3109/09513590.2014.911280. Epub 2014 May 8
- Graziottin A, Zanello P.P. Mestruazione, infiammazione e comorbilità: implicazioni per la salute della donna. *Minerva Ginecologica* 2015 Febbraio; 67 (1): 21-34
- Jensen JT, Parke S, Mellinger U, et al. Hormone withdrawal-associated symptoms: comparison of oestradiol valerate/dienogest versus ethinylestradiol/norgestimate (HARMONY I study).

Eur J Contracept Reprod Health Care 2013;18(4):274–83

- King AE, Critchley HO. Oestrogen and progesterone regulation of inflammatory processes in the human endometrium. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010 May 31;120(2-3):116-26.
- Macias G, Merki-Feld GS, Parke S, Mellinger U, Serrani M. Effects of a combined oral contraceptive containing oestradiol valerate/dienogest on hormone withdrawal-associated symptoms: results from the multicentre, randomised, double-blind, active-controlled HARMONY II study. *J Obstet Gynaecol.* 2013 Aug;33(6):591-6.
- Maybin JA, Critchley HO. Progesterone: a pivotal hormone at menstruation. *Ann N Y Acad Sci.* 2011 Mar;1221:88-97.
- Sulak PJ, Scow RD, Preece C, Riggs MW, Kuehl TJ. Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users. *Obstet Gynecol.* 2000 Feb;95(2):261-6.
- Willis SA, Kuehl TJ, Spiekerman AM, Sulak PJ. Greater inhibition of the pituitary--ovarian axis in oral contraceptive regimens with a shortened hormone-free interval. *Contraception.* 2006 Aug;74(2):100-3.
- Zhang J, Nie G, Jian W, Woolley DE, Salamonsen LA. Mast cell regulation of human endometrial matrix metalloproteinases: A mechanism underlying menstruation. *Biol Reprod.* 1998 Sep;59(3):693-703.

Alessandra Graziottin e Filippo Murina
(a cura di)

**ATTI E
APPROFONDIMENTI DI FARMACOLOGIA**



Il dolore vulvare dall'A alla Z: dall'infanzia alla post-menopausa

Milano - 7 APRILE 2017

 **Fondazione
Alessandra Graziottin** onlus
PER LA CURA DEL DOLORE NELLA DONNA

www.fondazionegraziottin.org

PROGRAMMA

8.15 – 8.45 Registrazione

8.45 – 9.00 Introduzione e saluti

9.00 – 9.30 Opening lecture

Il dolore vulvare dall'infanzia alla post-menopausa

Alessandra Graziottin (Milano)

Introduce: Filippo Murina (Milano)

9.30 11.50

Mastociti, infiammazione e comorbidità nel dolore vulvare. Specialisti a confronto

Moderatori: Maria Adele Giamberardino (Chieti), Filippo Murina (Milano)

**9.30 – 9.50 Mastociti, infiammazione e comorbidità
nel dolore viscerale**

Maria Adele Giamberardino (Chieti)

9.50 – 10.10 Dolore vulvare e dolore gastrointestinale

Vincenzo Stanghellini (Bologna)

10.10 – 10.30 Dolore vulvare e dolore vescicale

Daniele Grassi (Modena)

10.30 – 10.50 Dolore vulvare e dolore pelvico cronico

Alessandra Graziottin (Milano)

**10.50 – 11.10 Il progetto VU-NET: indagine epidemiologica
multicentrica sul dolore vulvare in Italia**

Dania Gambini (Milano)

Coordinatori Nazionali: Alessandra Graziottin (Milano),

Filippo Murina (Milano)

11.10 – 11.30 Discussione

11.30 – 11.50 Coffee Break

11.50 14.00

Semeiologia del dolore vulvare e diagnosi clinica - Parte 1

Moderatori: Metella Dei (Firenze), Vincenzo Stanghellini (Bologna)

11.50 – 12.10 Nell'infanzia e nell'adolescenza

Metella Dei (Firenze)

12.10 – 12.30 Nelle mutilazioni genitali

Jasmine Abdulcadir (Svizzera)

12.30 – 12.50 Nelle comorbidità dermatologiche

Filippo Murina (Milano)

12.50 – 13.00 Discussione

13.00 – 14.00 Lunch

14.00 15.30

Semeiologia del dolore vulvare e diagnosi clinica - Parte 2

Moderatori: Claudio Crescini (Treviglio), Emmanuele Jannini (Roma)

- 14.00 -14.20 Nel dolore sessuale: dispareunia e vaginismo**
Alessandra Graziottin (Milano)
- 14.20 -14.40 Nel post parto e in puerperio**
Raffaele Felice (Milano)
- 14.40 -15.00 In post-menopausa, dopo tumori e cause iatrogene**
Filippo Murina (Milano)
- 15.00 -15.20 Impatto del dolore vulvare e della dispareunia sulla sessualità maschile**
Emmanuele Jannini (Roma)
- 15.20-15.30 Discussione**

15.30 18.15

Principi e protocolli di terapia del dolore vulvare nell'arco della vita

Moderatori: Alessandra Graziottin (Milano), Ezio Vincenti (Padova)

- 15.30 -15.50 Dolore vulvare e dolore pelvico cronico: contracccezione e strategie terapeutiche**
Alessandra Graziottin (Milano)
- 15.50 -16.10 Fisioterapia nel dolore vulvare**
Arianna Bortolami (Padova)
- 16.10 -16.30 Laser e chirurgia nella terapia del dolore vulvare**
Filippo Murina (Milano)
- 16.30 -16.50 Psicoterapia nel dolore vulvare**
Chiara Micheletti (Milano)
- 16.50 -17.10 Terapia antalgica nel dolore vulvare**
Ezio Vincenti (Padova)
- 17.10 -17.30 Stili di vita e terapia farmacologica del dolore vulvare - Linee Guida**
Alessandra Graziottin (Milano), Filippo Murina (Milano)
- 17.30 -17.45 Discussione**
- 17.45 -18.00 Conclusioni e take home message**
- 18.00 -18.15 Test ECM e chiusura dei lavori**

INDICE

| | |
|---|----------|
| Prefazione e ringraziamenti | pag. 05 |
| Il dolore vulvare nell'infanzia | pag. 08 |
| Mastociti, infiammazione e comorbidità nel dolore viscerale | pag. 12 |
| Dolore vulvare e dolore intestinale | pag. 19 |
| Dolore vulvare e dolore vescicale | pag. 24 |
| Dolore vulvare e dolore pelvico cronico | pag. 28 |
| Vu-NET: il primo progetto italiano per lo studio, la ricerca e la formazione medica sul dolore vulvare | pag. 39 |
| Semiologia del dolore vulvare nell'infanzia e nell'adolescenza | pag. 44 |
| Semiologia del dolore vulvare e diagnosi clinica nelle mutilazioni genitali femminili | pag. 47 |
| Semiologia del dolore vulvare e diagnosi clinica nelle comorbidità dermatologiche | pag. 51 |
| Il dolore sessuale: semeiologia di vaginismo e dispareunia | pag. 56 |
| Semiologia del dolore vulvare e diagnosi clinica nel post parto e in puerperio | pag. 64 |
| Semiologia del dolore vulvare e diagnosi clinica in post menopausa, dopo tumori e cause iatrogene | pag. 70 |
| Impatto del dolore vulvare e della dispareunia sulla sessualità maschile | pag. 74 |
| Dolore vulvare e dolore pelvico cronico: ruolo della contracccezione ormonale con estradiolo valerato e dienogest | pag. 77 |
| Fisioterapia nel dolore vulvare | pag. 85 |
| Laser e chirurgia nella terapia del dolore vulvare | pag. 92 |
| La psicoterapia nel dolore vulvare | pag. 97 |
| Terapia antalgica nel dolore vulvare | pag. 100 |
| Terapia multimodale del dolore vulvare: stili di vita e terapie farmacologiche, riabilitative, antalgiche e chirurgiche | pag. 108 |