

Dolore vulvare e dolore pelvico cronico: ruolo della contraccuzione 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 contraccuzione 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 contraccuzione 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 contraccuzione ormonale. Riducendo la durata dell'intervallo da sette a quattro o due giorni è possibile ridurre significativamente i sintomi perimestruali genitali e sistematici 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 sistematici. 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 premenstruale di estrogeni e di progesterone aumenta **la degranulazione 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 degranulazione 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 degranulazione. 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", macchie) premenstruali o postmenstruali.

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 eliciche 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 sistematica, 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).

Contracezione, intervallo libero da ormoni e modulazione del dolore

In contraccuzione, 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 sistematico, 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 accorta 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, Macías 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 degranulazione 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 degranulazione 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 fonte 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;155(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, Salamonsen 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).

- 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 comorbilità nel dolore vulvare. Specialisti a confronto

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

9.30 - 9.50 **Mastociti, infiammazione e comorbilità 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 comorbilità 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: contraccezione 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 comorbilità 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 comorbilità 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 iatrogeni	pag. 70
Impatto del dolore vulvare e della dispareunia sulla sessualità maschile	pag. 74
Dolore vulvare e dolore pelvico cronico: ruolo della contraccuzione 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