

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA**  
**Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche**



**Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia**

**Tesi di Laurea**

***Studio clinico prospettico randomizzato per valutare  
l'applicazione vaginale di un gel a base di HYDEAL-D  
per promuovere il ripristino della funzione sessuale nel  
periodo postpartum***

***Relatore***  
***Professor Sergio Costantini***

***Correlatore***  
***Dottor Paolo Sala***

***Candidata:***  
***Rachele Marocco***

**ANNO ACCADEMICO 2020-2021**

## Sommario

<b>1</b>	<b><i>CAMBIAMENTI FISIOLGICI DEL PUERPERIO</i></b> .....	<b>3</b>
1.1	GENERALITÀ .....	3
1.2	CAMBIAMENTI FISIOLGICI DI ORGANI E APPARATI DURANTE IL PUERPERIO.....	3
1.3	CAMBIAMENTI DELLA CONCENTRAZIONE DEGLI ORMONI SESSUALI NEL PUERPERIO .....	10
1.4	COMPLICANZE DEL PUERPERIO.....	12
<b>2</b>	<b><i>CAMBIAMENTI DELL'AMBIENTE VAGINALE NEL PUERPERIO</i></b> .....	<b>14</b>
2.1	ALTERATO TROFISMO VAGINALE .....	14
2.2	FISIOLOGIA E ISTOLOGIA DEI CAMBIAMENTI DELL'AMBIENTE VAGINALE NEL PUERPERIO .....	15
2.3	SEGNI E SINTOMI DELL'ALTERATO TROFISMO DELL'EPITELIO VAGINALE NEL PUERPERIO .....	18
2.4	DIAGNOSI DELL'ALTERAZIONE DEL TROFISMO VAGINALE .....	18
2.5	POSSIBILI TERAPIE .....	19
<b>3</b>	<b><i>PROBLEMATICHE RIGUARDANTI LA SFERA SESSUALE LEGATE AI CAMBIAMENTI DEL TROFISMO VAGINALE NEL PUERPERIO</i></b> .....	<b>24</b>
3.1	SESSUALITÀ NEL PUERPERIO.....	24
3.2	PROBLEMATICHE ASSOCIATE E QUESTIONARI/PROCEDIMENTI DIAGNOSTICI .....	26
3.2.1	Cause principali .....	26
3.2.2	Questionari e procedimento Diagnostico: .....	28
<b>4</b>	<b><i>INTRODUZIONE E SCOPO DELLO STUDIO</i></b> .....	<b>30</b>
<b>5</b>	<b><i>MATERIALE E METODI</i></b> .....	<b>32</b>
<b>6</b>	<b><i>APPROVAZIONE ETICA</i></b> .....	<b>35</b>
<b>7</b>	<b><i>ANALISI STATISTICA</i></b> .....	<b>35</b>
<b>8</b>	<b><i>RISULTATI</i></b> .....	<b>36</b>
<b>9</b>	<b><i>DISCUSSIONE</i></b> .....	<b>41</b>
<b>10</b>	<b><i>CONCLUSIONI</i></b> .....	<b>45</b>
<b>11</b>	<b><i>RINGRAZIAMENTI</i></b> .....	<b>46</b>
<b>12</b>	<b><i>BIBLIOGRAFIA</i></b> .....	<b>47</b>

# 1 CAMBIAMENTI FISIOLGICI DEL PUERPERIO

## 1.1 GENERALITÀ

Il puerperio è il periodo seguente al parto, viene definito come terzo stadio e per convenzione corrisponde alle prime sei settimane dopo il parto (primi 42 giorni): inizia con l'espulsione della placenta fino al completamento delle numerose modificazioni che il corpo della donna subisce per tornare allo stato pre-gravidanza.

È un periodo in cui la donna è particolarmente fragile sia da un punto di vista fisico che psicologico: infatti, in questa fase si ha la più alta morbilità e mortalità associata alla gravidanza.

Il puerperio può essere suddiviso in 3 fasi: (1)

1. Fase acuta/immediata: prime 24 ore dopo l'espulsione della placenta;
2. Fase precoce: fino a 7 giorni;
3. Fase tardiva: fino a 6 settimane.

## 1.2 CAMBIAMENTI FISIOLGICI DI ORGANI E APPARATI DURANTE IL PUERPERIO

### Aspetti generali:

- La pressione arteriosa e la frequenza cardiaca se alterati hanno una forte associazione con il rischio di emorragia postpartum e di shock settico. La frequenza cardiaca non dovrebbe superare i 100 battiti minuto. La pressione, invece, dovrebbe rientrare entro i 140 di pressione sistolica e i 90 di diastolica: un calo del 20% aumenta il rischio di complicanze; mentre un suo aumento è rapportato a dolore o pre-eclampsia. (2)
- La temperatura è lievemente aumentata (circa 37,2 gradi) ed è spesso associata a sudorazione, diaforesi, e brividi, che tendono a tornare alla normalità entro 12 ore. L'aumento della temperatura potrebbe essere dovuto all'assorbimento dei metaboliti rilasciati in circolo per la contrazione muscolare avvenuta durante il parto.
- La frequenza respiratoria si normalizza nei primi 2-3 giorni. (2)

- La perdita di peso è di 5-6 kg per l'espulsione dei prodotti della gestazione e la perdita di sangue. Altri 2-3 kg potrebbero poi essere persi per la ripresa della diuresi.

### **Apparato muscolo-scheletrico e cute:**

Lo sfiancamento dei legamenti e dei tessuti molli si risolve in 3-4 settimane. L'aumento della pigmentazione della cute a livello di viso, parete addominale e vulva tende a scomparire, mentre le areole dei capezzoli rimangono brunastre.(3)

### **Emocromo ed esami del sangue:**

- Il volume del plasma diminuisce di circa 1000 ml subito dopo il parto a causa della perdita di sangue dovuta ad esso. Infatti, il volume totale del sangue diminuisce del 16% rispetto al valore pre-parto, portando ad un'anemia transitoria. I valori si ristabiliscono entro 8 settimane, con un aumento della massa eritrocitaria e dell'ematocrito.(1)
- La conta dei globuli bianchi precipita (anche se nell'immediato post-partum potrebbe sussistere leucocitosi, che rende necessario porre in diagnosi differenziale con una sospetta infezione).
- Aumenta il rischio di trombofilia, a seguito dell'incremento del numero di piastrine e dei vari fattori di coagulazione (1,2): in particolare, il massimo livello di coagulabilità si osserva immediatamente dopo il parto e permane per le successive 48 ore; successivamente, si assiste ad un progressivo ritorno alla normale attività pro- e anti-coagulante (come dimostrato dal graduale aumento dell'attività fibrinolitica e dalla progressiva riduzione della concentrazione ematica di fibrinogeno).

### **Apparato cardiovascolare:**

- Nell'immediato periodo post-partum si verifica un aumento del volume del sangue circolante, grazie alla contrazione dell'utero, e un aumento del precarico per via della disostruzione della vena cava inferiore, dovuta all'utero gravidico. Questi cambiamenti portano ad un aumento della gittata sistolica, della frequenza cardiaca e della gittata cardiaca, che

ritornano rapidamente ai valori pre-travaglio in 1 o 2 ore dopo il parto e ai valori pre-gravidanza in due settimane dopo il parto.(2)

- La resistenza vascolare sistemica (SVR), che era diminuita in gravidanza grazie al progesterone e alla relaxina, rientra nei livelli pre-gravidici nelle 2 settimane dopo il parto.
- L'ipertrofia fisiologica del sistema ventricolare, causato dalla gestazione, ritorna allo stato basale nelle 4 settimane successive. (2)

### Apparato genitale:

I cambiamenti che subiscono gli organi dell'apparato riproduttivo definiscono una fase definita di *Involuzione*. (2)

- **UTERO:** Il fondo dell'utero risulterà palpabile a livello dell'ombelico nelle prime 24 ore(3). In 10 giorni raggiungerà la sua posizione pre-gravidica all'interno della pelvi. La dimensione dell'utero, invece, si riduce, pur rimanendo lievemente più grande rispetto alla fase di pre-gestazione (4). (Figura 1 e 2)

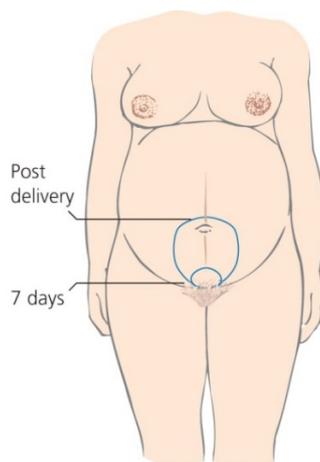


Fig. 33.1 Diagram of uterine involution.

*Obstetrics & Gynaecology*, Fifth Edition. Lawrence Impey, Tim Child.  
© 2017 John Wiley & Sons, Ltd. Published 2017 by John Wiley & Sons, Ltd.

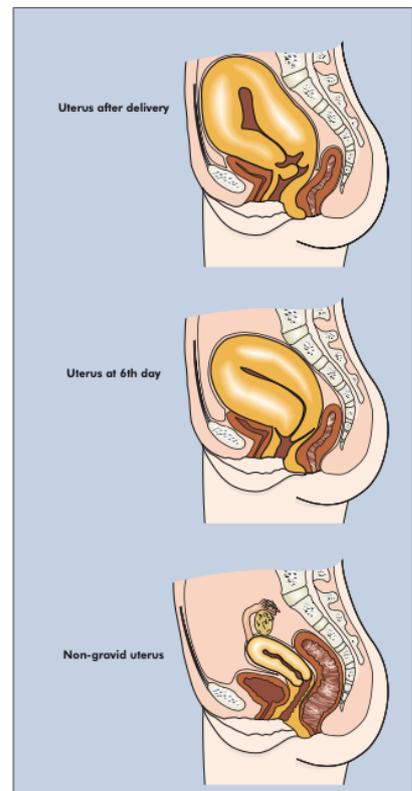


Figure 1. Involution of the uterus (Miller et al. 1997)

Figura 1 e 2: cambiamenti delle dimensioni dell'utero nelle prime settimane post-gravidanza (5)

Lo spessore dell'utero nel primo giorno dopo il parto è di circa 4-5cm e pesa circa 1kg (500g a una settimana e 100g dopo 4 settimane). La diminuzione delle dimensioni uterine è dovuta inizialmente ad una riduzione della grandezza delle cellule e non del loro numero, successivamente all'autolisi e all'ischemia dei vasi uterini (2,3).

La diminuzione di estrogeni e progesterone conduce ad un incremento dell'attività della collagenasi uterina e di altri enzimi proteolitici, accelerando il processo di autolisi.

Contemporaneamente inizia un processo di fibrosi e degenerazione ialina dell'intima e del tessuto elastico della parete dei vasi uterini, portando a ischemia e morte di cellule uterine, che verranno rimosse dai macrofagi. Gli strati superficiali e basali dell'endometrio diventano necrotici e desquamati.(2)

La rigenerazione dell'endometrio inizia sia dalle ghiandole che dallo stroma della decidua basale e si completa entro il sedicesimo giorno, tranne a livello del sito impianto dove si completa in 3 settimane. In queste prime 3 settimane non bisogna confondere questo processo di riparazione con una condizione di endometrite. (3)

Il sito placentare subisce molti cambiamenti in questo lasso di tempo: infatti, subito dopo il parto le contrazioni della muscolatura liscia arteriosa e del miometrio favoriscono l'emostasi. È questa rapida contrazione uterina a provocare addominalgia, spesso crampiforme, dopo il parto (2). Il processo di involuzione del sito placentare conduce altresì alla produzione della *Lochia*: questa deriva da secrezioni di origine uterina, cervicale e vaginale, ed è composta principalmente da sangue, muco e leucociti. (2) Per i primi giorni dopo il parto, è nota come *lochia rubra*, mentre dopo 3-4 giorni impallidisce (*lochia sierosa*); infine, intorno al 10° giorno, a causa della commistura con leucociti e di un ridotto contenuto di liquidi, la lochia assume un colore bianco o giallo-bianco noto come *lochia alba*. La durata media della secrezione lochiale puerperale va da 24 a 36 giorni. (1,4)

Un odore sgradevole, o la fuoriuscita di frammenti tissutali o coaguli con la Lochia potrebbe essere un segno di infezione in atto. (2)

- **CERVICE:** il canale cervicale completa la sua chiusura entro il terzo giorno dopo il parto, ma le lacerazioni laterali potrebbero persistere. (3)

- **VAGINA:** dopo il parto, l'epitelio vaginale riflette lo stato ipoestrogenico e smette di proliferare fino a 4-6 settimane. (1)

La vagina appare edematosa e congesta. Rimane un certo grado di lassità a livello della parete vaginale, che predispone le donne, che hanno avuto un parto vaginale, a prolapsi (cistocele e/o rettocele). (4)

L'aumentata vascolarizzazione e l'edema gravidico si risolvono in circa 3 settimane, così come la mancanza delle rugosità tipiche dell'epitelio vaginale. (4)

L'epitelio appare atrofico: l'elasticità e la lubrificazione tornano ai livelli precedenti la gravidanza in circa 6 settimane nelle donne che non allattano; mentre perdurano per circa 2-3 mesi in caso di allattamento, per la riduzione persistente degli estrogeni. Questo complica la ripresa dei rapporti, in aggiunta alla diminuzione della libido. (4)

- **OVAIE:** la ripresa della normale funzione è molto variabile e dipende dall'allattamento. L'amenorrea e l'anovulazione durano più a lungo nella donna che allatta, per la soppressione dovuta ai livelli elevati di prolattina; mentre la donna che non allatta potrebbe tornare ad ovulare già dopo 27 giorni.

Il tempo medio per le prime mestruazioni è di 7-9 settimane nelle donne che non allattano e di 36 settimane in quelle che lo fanno. (4)

- **PERINEO E VULVA:** il perineo appare stirato e traumatizzato, talvolta lacerato a causa dei traumi dovuti al parto. L'edema della vulva si risolve in 1-2 settimane; mentre il tono muscolare entro 6 settimane (in funzione del grado di lesione dei muscoli, nervi e tessuto connettivo). (4)

### **Mammelle: (3)**

Le mammelle subiscono profondi cambiamenti in preparazione all'allattamento:

- Si assiste alla proliferazione dei dotti terminali (cellule mioepiteliali) e alveolari (cellule secernenti), regolato dai cambiamenti ormonali: diminuzione della concentrazione di estrogeno, progesterone e HPL (ormone lattogeno placentare), associata all'aumento di prolattina e ossitocina.
- Subito dopo il parto viene prodotto il colostro che, rispetto al latte materno maturo, contiene più sali minerali e proteine (tra cui anche immunoglobuline, fattori del complemento, lisozima e lactoperossidasi) macrofagi e linfociti, ma meno zuccheri e grassi. Lo switch a latte maturo avviene intorno al quinto giorno dopo il parto.

### **Apparato Endocrino:**

- Il primo periodo mestruale successivo al parto è variabile e dipende da fatto che la madre stia allattando o meno: infatti, se la madre non allatta, la funzione mestruale ritorna dalla settima alla nona settimana dopo il parto. (Figura 4)

Al contrario, le donne che allattano osservano la ricomparsa del ciclo mestruale in genere nell'arco di 4-5 mesi (in alcuni casi, entro i 36 mesi). La durata dell'anovulazione dipende dalla frequenza e dall'intensità dell'allattamento al seno ed è attribuita agli alti livelli di prolattina sierica associati alla suzione (in quanto la prolattina inibisce la risposta ovarica all'FSH, sopprime il rilascio di LH).(2,6)

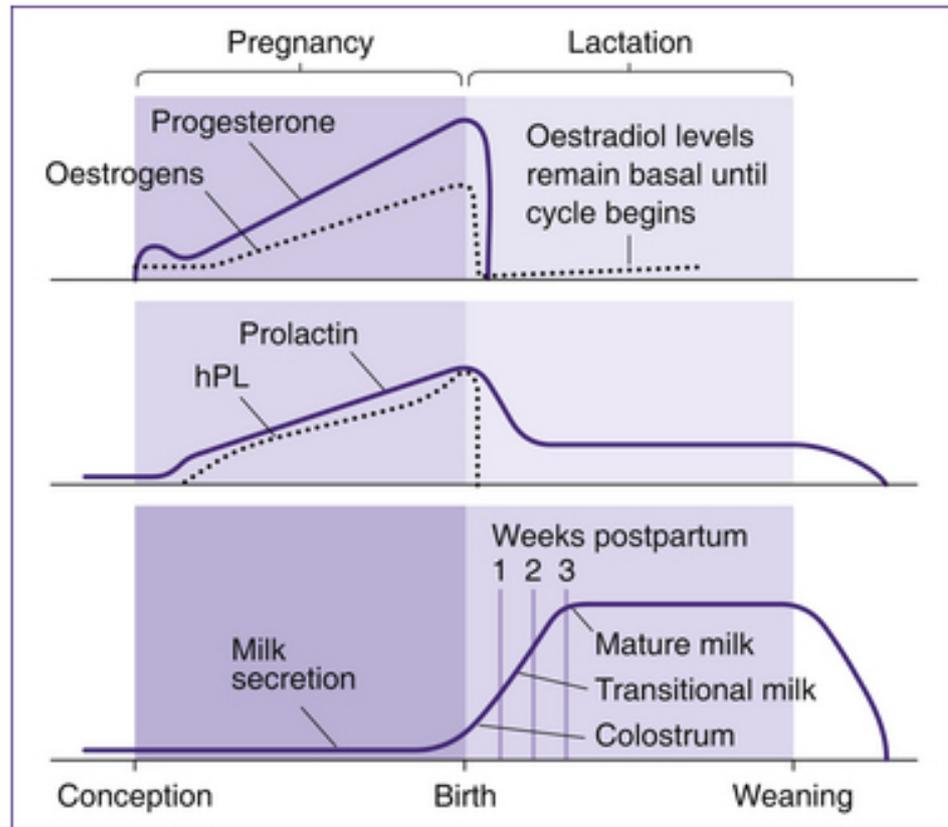


Fig. 4 Sequenza dei cambiamenti ormonali nella circolazione materna che sono alla base dell'inizio dell'allattamento nelle donne (6)

- Il volume della ghiandola tiroidea regredisce allo stato precedente la gravidanza entro 12 settimane e la funzione tiroidea torna alla normalità entro 4 settimane dopo il parto (con aumento di tiroxina e triiodotironina e diminuzione dell'uptake della triiodotironina). (2,4)
- Gli effetti diabetogeni della gravidanza sono dovuti alla produzione di insulinasi placentare, CRH e ormone lattogeno placentare umano (HPL). La sensibilità all'insulina tende a ripristinarsi entro 2-3 giorni dal parto – tuttavia, nelle donne obese, può richiedere da 15 a 16 settimane. (2)

### **Apparato urinario:**

La fisiologica dilatazione degli ureteri e della pelvi renale, generatasi durante la gravidanza, tende a normalizzarsi in circa tre mesi.

Dal punto di vista emuntorio, nei primi giorni dopo il travaglio si può osservare ritenzione urinaria (dovuta alla lassità della muscolatura addominale e all'atonia vescicale, ma anche per la possibile ostruzione esterna dell'uretra causata

dall'edema/ematoma prodotto) (2); contemporaneamente la vescica aumenta la sua capacità volumetrica per via della ridotta pressione endovescicale: ciò può produrre incontinenza, in particolare *incontinenza da stress* (30% dei casi) (2) – che comunque tende a migliorare col tempo e con l'ausilio di esercizi per il pavimento pelvico (4).

D'altro canto, invece, potrebbe svilupparsi nel periodo post-partum una situazione opposta alla ritenzione urinaria appena descritta: infatti, vi è un aumento dei livelli sierici del peptide natriuretico atriale (1,5 volte il normale) che inibisce tutto il sistema RAAS promuovendo così l'escrezione urinaria di sodio.

### **Apparato gastroenterico:**

Molte pazienti presentano costipazione, come risultato della diminuzione del tono e del transito dell'intestino.

I sintomi da reflusso gastroesofageo tendono a diminuire dopo il parto a seguito della discesa della concentrazione di gastrina e progesterone (2)

## **1.3 CAMBIAMENTI DELLA CONCENTRAZIONE DEGLI ORMONI SESSUALI NEL PUERPERIO**

(7) (figura 5)

### **ESTROGENI E PROGESTERONE**

La loro azione sulla ghiandola mammaria ne favorisce lo sviluppo e allo stesso tempo inibisce la produzione di prolattina.

In gravidanza si assiste ad un aumento di estrogeni e progesterone: la placenta, infatti, è la principale fonte di questi due ormoni, motivo per cui dopo il parto la loro concentrazione diminuisce drasticamente.

L'estradiolo torna ai livelli tipici della fase follicolare del ciclo mestruale (meno di 100pg/ml) in 1-3 giorni, mentre l'estriolo non è più rilevabile; il progesterone, invece, ha un calo meno repentino rispetto a quello degli estrogeni e torna ai livelli della fase follicolare (meno di 1ng/ml) entro 3-7 giorni.

La produzione ovarica di estrogeni e progesterone è bassa durante le prime 2 settimane dopo il parto e aumenta gradualmente con la ripresa della secrezione di gonadotropine.

## **GONADOTROPINE IPOFISARIE**

L'asse ipofisi-ipotalamo-ovaio viene soppresso durante la gravidanza. I livelli sierici di ormone follicolo-stimolante (FSH) e ormone luteinizzante (LH) rimangono molto bassi durante le prime 2 settimane dopo il parto sia nelle donne che allattano che in quelle che non allattano, aumentando gradualmente con la ripresa della funzione ipofisaria da 4 a 6 settimane.

## **PROLATTINA**

Durante la gravidanza si assiste ad un aumento dei suoi livelli in circolo (da 10ng/ml a 200ng/ml) con la funzione di stimolare lo sviluppo della ghiandola mammaria. La sua concentrazione è regolata dalla dopamina, mentre il progesterone ne inibisce l'azione promuovendo l'allattamento: questa inibizione cessa con il parto e l'espulsione della placenta, ma i suoi livelli rimangono elevati grazie allo stimolo della suzione da parte del neonato. Nelle donne che non allattano, i livelli di prolattina, infatti, rientrano nei livelli pre-gravidici entro 7- 14 giorni; mentre le donne che allattano vanno incontro ad una lenta diminuzione dei picchi di prolattina dalla sesta settimana postpartum.

## **OSSITOCINA**

Durante la gravidanza gli estrogeni stimolano un aumento dei recettori per l'ossitocina a livello uterino: l'ossitocina provoca la contrazione delle cellule mioepiteliali del seno, con conseguente espulsione del latte.

L'allattamento al seno subito dopo il parto migliora le contrazioni uterine e promuove l'involuzione.

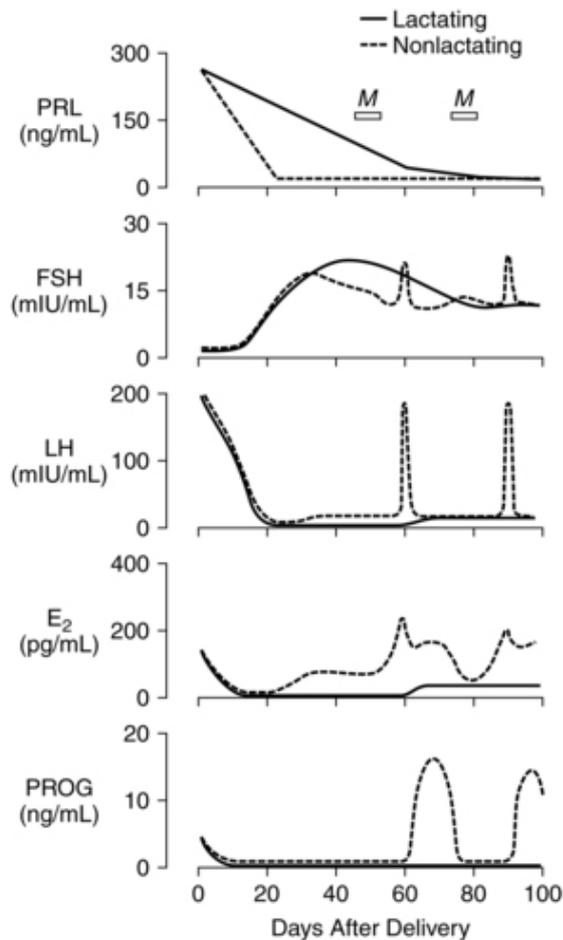


Fig. 5 Cambiamenti nelle concentrazioni sieriche degli ormoni ipofisari e gonadici nelle donne che allattano e non allattano durante il puerperio. (7)

## 1.4 COMPLICANZE DEL PUERPERIO

Le infezioni si verificano comunemente in circa il 5% delle pazienti dopo il parto e emorragie significative immediate dopo il parto in circa l'1% delle pazienti.

Gli sforzi compiuti durante il parto, associati ai cambiamenti ormonali, anatomici e fisiologici a cui si va incontro durante il post-partum, possono portare ad alcune problematiche legate al funzionamento di organi e apparati: (1)

- Stitichezza: collegata sia alla perdita di liquidi (compreso l'allattamento) sia all'insensibilità della regione anale dovuta alla pressione per il passaggio del feto.

- Vulnerabilità alle infezioni: dopo il parto si creano degli ambienti ideali per la crescita di batteri e altri patogeni (utero, lacerazioni a livello di vulva e vagina); a questo si aggiunge il calo dell'attività del sistema immunitario per la mancanza di energie e nutrimento, e la perdita di sangue.
- Congestione delle vene emorroidarie
- Ritenzione urinaria
- Emorragie postpartum (PPH): l'eziologia può essere legata a disturbi del tono, dei tessuti, traumi e alterazione del processo di coagulazione.

Una perdita di sangue stimata maggiore di 500ml per un parto vaginale e maggiore di 1000ml per un parto cesareo definisce la *PPH precoce o primaria*, che si verifica entro le prime 24 ore dopo il parto. Questa complicanza colpisce il 4-6% delle gravidanze e la causa è l'atonia uterina nel 75% -90% dei casi.

La PPH tardiva o secondaria è un sanguinamento vaginale eccessivo che si verifica tra 24 ore e 6 settimane dopo il parto. La *PPH secondaria* viene anche definita *persistente o ritardata* e si stima che si verifichi tra 1-3% dei casi. Si presenta durante la seconda settimana dopo il parto e l'eziologia più comune è la ritenzione di frammenti di placenta. (8) (figura 6 e 7)

**Table 1 Etiology of Postpartum Hemorrhage**

<b>Tone</b>
Uterine atony
Uterine inversion
<b>Tissue</b>
Retained placenta or blood clots
Abnormal placentation (previa, accreta)
Connective tissue disorders (Ehlers-Danlos, Marfans)
<b>Trauma</b>
Lower genital tract lacerations
Uterine rupture
<b>Thrombosis disorders</b>
Coagulopathies
Inherited coagulation disorders
HELLP
DIC
Anticoagulant use

**Table 2 Risk Factors for Postpartum Hemorrhage**

<b>Non-recurring</b>
Primigravidity
Macrosomia
Polyhydraminos
Multiple gestations
Prolonged or augmented labors
Prolonged third stage
Chorioamnionitis
Antepartum hemorrhage
Operative deliveries
<b>Recurring</b>
Fibroids
Maternal obesity
Coagulation disorders
Previous cesarean
Specific medical/genetic disorders
±Grand multiparity
Previous postpartum hemorrhage

Fig. 6 Eziologia delle emorragie postpartum

Fig. 7 Fattori di rischio per le PPH (8)

## 2 CAMBIAMENTI DELL'AMBIENTE VAGINALE NEL PUERPERIO

### 2.1 ALTERATO TROFISMO VAGINALE

Nel puerperio si verifica una progressiva modificazione della struttura del tessuto vaginale e vulvare in conseguenza della mancanza di estrogeni, di alterazioni anatomiche, meccaniche e infiammatorie, che portano all'assottigliamento delle pareti vaginali e ad una minor resistenza e lubrificazione del tessuto.

L'alterazione del trofismo vaginale dovuta alla diminuzione degli estrogeni nei tessuti urogenitali potrebbe verificarsi in ogni momento della vita della donna: avviene più frequentemente nelle donne in post-menopausa, ma anche in donne in età fertile dopo ovariectomia bilaterale (*menopausa chirurgica*), allattamento e puerperio, amenorrea ipotalamica, iperprolattinemia, terapia oncologica (radioterapia a livello pelvico, chemioterapia e ormono-terapia) che rende inattive le ovaie, o a causa di alcuni farmaci come GnRH agonista e antagonista, tamoxifene e inibitori dell'aromatasi. (9) Fattori esterni tipo alcol e fumo potrebbero aumentarne ulteriormente il rischio. (10)

Nonostante le significative conseguenze che il cambiamento del trofismo vaginale ha sulla qualità della vita delle donne, ad oggi è ancora una patologia molto sottovalutata, benché comporti conseguenze molto forti anche sulla vita di coppia, sia dal punto di vista relazionale che dell'intimità sessuale: infatti, ben il 67% delle donne con trofismo vaginale alterato evita l'intimità con il proprio partner. (2)

## 2.2 FISIOLOGIA E ISTOLOGIA DEI CAMBIAMENTI DELL'AMBIENTE VAGINALE NEL PUERPERIO

Nel periodo puerperale, dalla rottura delle membrane alla ripresa della funzionalità ovarica, l'ecosistema vulvovaginale è soggetto ad un ambiente alcalino, a diminuita stimolazione estrogenica e ai postumi dei traumi meccanici da parto. (11)

La parete della vagina è formata da 4 strati: epitelio, lamina propria, muscolare e avventizia, ognuno con recettori ormonali. (10)

### **EPITELIO:**

Dal punto di vista istologico, è presente una diminuzione delle cellule dell'epitelio vaginale superficiale e una diminuzione di quelle parabasali.

Un quadro simile si vede nelle donne con atrofia vaginale nel post-menopausa. (11)

Gli ormoni che si pensa abbiano un ruolo in questo processo sono:

#### - ESTROGENI

Gli effetti degli estrogeni sull'epitelio urogenitale sono mediati dai recettori ERs  $\alpha$  e  $\beta$ , che si trovano in tutto il tratto urogenitale (vagina, vulva, labbra, uretra e trigono vescicale) (9).

Gli estrogeni sono i regolatori principali della fisiologia vaginale: mantengono lo spessore rugato della superficie vaginale, aumentano il flusso di sangue e la lubrificazione, favoriscono la conservazione della flora batterica di lactobacilli e il pH sotto i 4,5; al contrario, con il calo degli estrogeni si assiste ad un cambiamento dell'epitelio vaginale che diventa pallido, sottile, meno elastico, fino ad un cambiamento della flora batterica vaginale e ad un aumento del pH. (9)

L'epitelio vaginale è un epitelio non cheratinizzato. Contiene recettori per gli estrogeni ER che ne favoriscono la proliferazione e la stratificazione. I recettori nucleari ER- $\alpha$  stimolano sia l'epitelio che lo stroma.

La diminuzione degli estrogeni può portare ad una diminuzione della dimensione delle cellule dell'epitelio vaginale, una diminuzione del loro contenuto citoplasmatico e una diminuzione dello strato intermedio epiteliale. (10)

- PROGESTERONE

Tranne se somministrato insieme agli estrogeni, il progesterone non ha particolari effetti sui cambiamenti morfologici della vagina; quindi, potrebbe essere meno importante per il ripristino epiteliale, ma diviene utile nel mantenimento dell'integrità epiteliale dopo il ripristino. (11)

- ANDROGENI

Sono presenti recettori androgenici sia a livello della porzione terminale dei nervi, sia a livello della lamina propria e della muscolare. Ci sono opinioni discordanti sul ruolo degli androgeni sull'epitelio vaginale. Alcuni studi hanno dimostrato che nelle donne con atrofia vaginale post-menopausale, la carenza di testosterone poteva essere responsabile della diminuita lubrificazione, della disfunzione sessuale e della alterata maturazione: infatti, è stato visto che l'utilizzo di testosterone intravaginale poteva dare sollievo da questi sintomi, in quanto veniva convertito in estrogeni grazie alla  $5\alpha$ -reduttasi. (10)

- DEIDROEPIANDROSTERONE [DHEA]

Il meccanismo d'azione positivo del DHEA sulla vagina e sulla salute sessuale è probabilmente dovuto all'aromatizzazione locale di androstenedione e testosterone in estrone (E1) ed estradiolo (E2). (10)

- VITAMINA D ed E

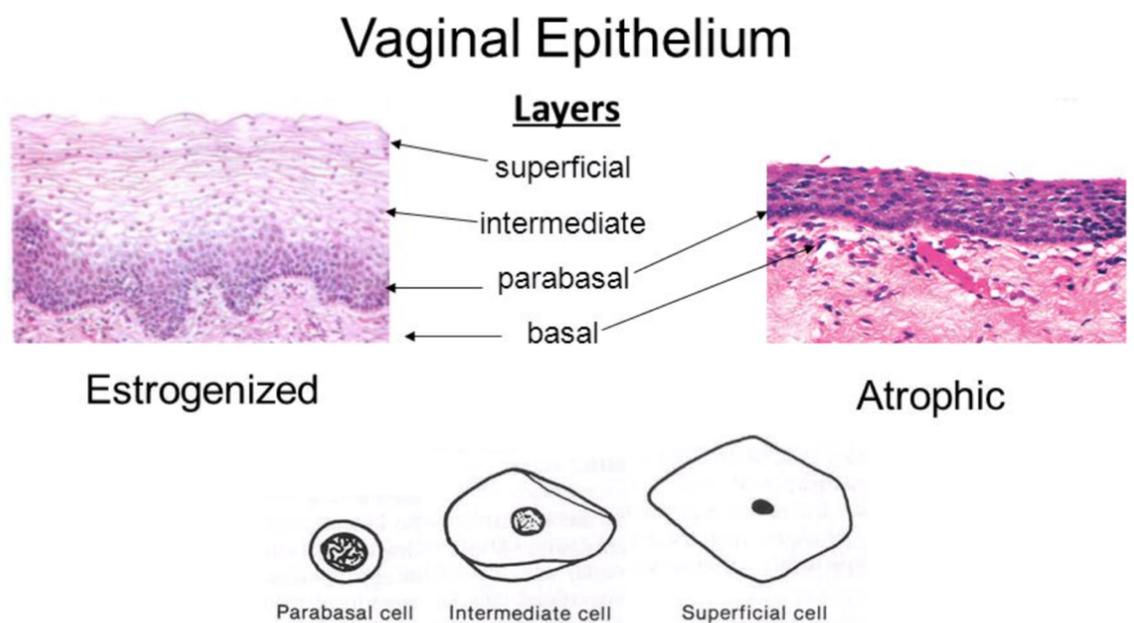
La vitamina D stimola la proliferazione dell'epitelio vaginale attivando la via del recettore della vitamina D.

La vitamina E, invece, è una proteina liposolubile con azione antiossidante ed è coinvolta nel metabolismo di tutte le cellule e previene i danni causati da agenti ossidanti. Mantiene le arterie flessibili e facilita la circolazione sanguigna, che di conseguenza aumenta il metabolismo dei tessuti

connettivi vaginali e migliora l'umidità e la flessibilità delle pareti vaginali.  
(10)

- OSSITOCINA

L'ossitocina, stimolando i suoi recettori, dà il via alla proliferazione epiteliale, aumentandone gli strati, anche se moderatamente, dato che non tutte le cellule epiteliali posseggono il recettore per l'ossitocina. (10)



Three Types (Or Stages) of Vaginal Epithelial Cells

All scored to quantify estrogenization in the **Vaginal Maturation Index**

The Vaginal Maturation Index quantifies the relative proportion of the vaginal parabasal (P), intermediate (I), and superficial (S) cells presented as % P / % I / % S.

Fig.8 Cambiamenti epitelio vaginale prima e dopo il calo di estrogeni- Vaginal Maturation Index (VMI) (12)

**LAMINA PROPRIA**

Collagene ed elastina sono le due componenti più importanti per quanto riguarda i cambiamenti dinamici a cui va incontro la lamina propria: il collagene mantiene la rigidità, mentre l'elastina garantisce l'elasticità del tessuto: queste caratteristiche, però, tendono a scemare a causa della riduzione degli estrogeni (10).

## **MUSCOLARE**

La tonaca muscolare è formata da due strati di muscolo liscio (uno interno circolare e uno esterno longitudinale), a cui si associa anche una componente collagenica: come per la lamina propria, anche qui una riduzione degli estrogeni potrebbe favorire la perdita di collagene (10).

### **2.3 SEGNI E SINTOMI DELL'ALTERATO TROFISMO DELL'EPITELIO VAGINALE NEL PUERPERIO**

La progressiva modificazione della struttura del tessuto vaginale porta ad una serie di sintomi e segni (11,13):

- Dispareunia
- Secchezza vaginale (dovuta anche alla diminuzione delle secrezioni), irritazione, prurito
- Dolorabilità all'esame con lo speculum
- Aumento del pH vaginale
- Sintomi urinari: disuria, urgenza, aumento della frequenza della minzione. (14)

### **2.4 DIAGNOSI DELL'ALTERAZIONE DEL TROFISMO VAGINALE**

*Anamnesi ed Esame obiettivo:*

Si possono notare: restringimento e secchezza delle labbra, infiammazione ed eritema della vulva; le pareti della vagina possono apparire pallide con una scarsa rugosità e possono essere presenti segni di infiammazione. Si osservano anche petecchie ed ecchimosi e le secrezioni vaginali e cervicali sono tipicamente diminuite.

Inoltre, durante l'esplorazione vaginale manuale o attraverso speculum, l'esame può risultare difficile e doloroso a causa della stenosi all'ingresso e della secchezza vaginale.

*Test di laboratorio:*

Includono la misurazione del pH e preparati umidi per la microscopia. La diminuzione dei livelli di estrogeni fa sì che il pH vaginale diventi più alcalino, caratteristicamente con livelli superiori a 5,0.

L'esame microscopico delle secrezioni vaginali rivela spesso una diminuzione dei lactobacilli e può essere utilizzato anche per escludere possibili cause di vaginite (Vaginosi batterica, Candidosi e Tricomoniasi).

*Citologico:*

Come esame di terza linea potrebbe essere utile un esame citologico dal terzo superiore della parete vaginale. In genere, le cellule superficiali risultano ridotte.

## 2.5 POSSIBILI TERAPIE

Le modificazioni della struttura del tessuto vaginale richiedono un approccio terapeutico individuale basato sulla specifica eziopatogenesi della malattia: infatti, potremmo essere di fronte a giovani donne che assumono pillole contraccettive (vaginite aerobica, tipo atrofico), donne in menopausa che soffrono di calo degli estrogeni, donne che allattano, donne che usano farmaci antiestrogenici (eg. per cancro al seno) o dopo castrazione chirurgica.

Esistono due approcci per ristabilire un adeguato trofismo a livello dell'epitelio vaginale: trattamento non ormonale e ormonale (Figura 8)

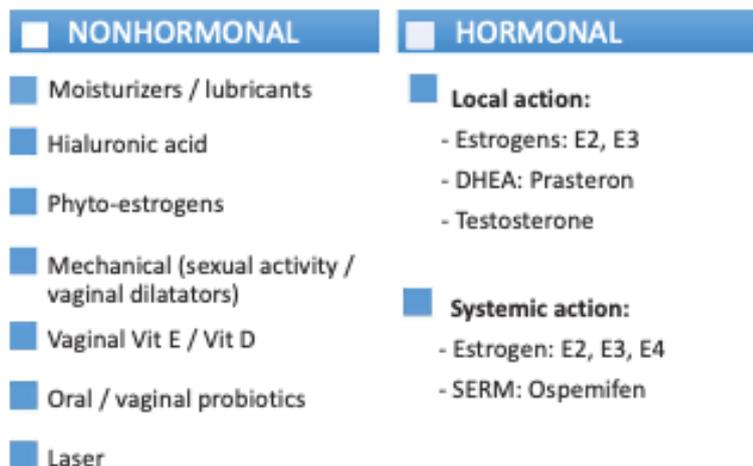


Fig. 8 Trattamenti ormonali e non per l'atrofia vulvovaginale(10)

## Terapia Ormonale:

La terapia estrogenica è il trattamento più efficace utilizzato nelle donne con atrofia vaginale, secchezza e dispareunia, con deficit di estrogeni. Ma d'altra parte, il trattamento con estrogeni è noto per il suo aumentato rischio tromboembolico e ischemico. (3) Rimane comunque elevata la sua efficacia: la terapia topica intravaginale agli estrogeni ha dato una risoluzione del quadro in circa 40 giorni nelle donne nel periodo dopo il parto che non allattavano. (11)

**1. TERAPIA ORMONALE LOCALE:** gli estrogeni applicati a livello intravaginale favoriscono un incremento della concentrazione sierica di estradiolo, estrone ed estriolo; ciò permette di utilizzare la minima dose di farmaco per raggiungere l'obiettivo.

Infatti, se somministrata a livello vaginale, non passando attraverso il metabolismo epatico e avendo così una risposta locale immediata, la terapia presenta una maggiore efficacia nel diminuire i sintomi urogenitali, rispetto ad una terapia orale. (10)

Il dosaggio può essere personalizzato in base alla gravità dei sintomi e al sollievo fornito.

Esistono diverse formulazioni (possono essere accostati a lubrificanti vaginali ed idratazione):

- Estradiolo (E2)
- Estriolo (E3): fisiologicamente stimola la proliferazione e la maturazione dell'epitelio vaginale, il rilascio locale di glicogeno che viene convertito in acido lattico dai lactobacilli vaginali per diminuire il pH vaginale.
- Combinazione di estriolo a dosi molto basse con lactobacilli probiotici: la loro azione sinergica dona sollievo nelle donne con flora vaginale alterata e associata ad atrofia vaginale. (10)
- Estrogeni equini coniugati (14)

Tra le possibili complicanze c'è il rischio di proliferazione endometriale,

iperplasia o carcinoma. I dati sulla sicurezza endometriale degli estrogeni vaginali sono limitati, ma è prudente utilizzare la dose minima necessaria, associata ad una valutazione endometriale in qualsiasi donna che utilizza questi prodotti che riferisca di un sanguinamento anomalo. (14)

Quando gli estrogeni vengono prescritti a una donna che allatta, è importante che sia istruita sui potenziali effetti della sostituzione degli estrogeni sulla fertilità e sulla produzione di latte. Quando gli estrogeni vengono reintrodotti nel corpo, la fertilità può riprendere (a meno che non vengano utilizzati contraccettivi combinati) e i livelli di prolattina possono diminuire, con conseguente diminuzione della produzione di latte. (14)

**2. CONTRACCETTIVI COMBINATI CONTENENTI ESTROGENI:** è un'opzione nella donna che necessita contemporaneamente di contraccezione.

Ne esistono di diverse formulazioni: contraccettivi orali combinati (COC), contraccettivo iniettabile combinato (CIC), anello vaginale contraccettivo combinato o cerotto contraccettivo transdermico combinato. I criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità per l'uso dei contraccettivi indicano che i vantaggi dei COC e dei CIC generalmente superano i rischi teorici o comprovati per le donne che allattano a 6 mesi o più dal parto. (14)

**3. ANDROGENI:**

- Testosterone: il suo impiego intravaginale è una potenziale terapia per l'atrofia vaginale, grazie alla sua aromatizzazione locale in estrogeni – tuttavia, oggi stanno insorgendo dubbi sul suo reale beneficio dal punto di vista della funzione sessuale e sulla sua sicurezza, per via della scarsità degli studi a riguardo.
- DHEA: la sua azione a livello vaginale è anch'essa legata alla sua aromatizzazione locale. Alcuni studi in fase III hanno dimostrato la sua efficacia sul pH vaginale, sulla maturazione cellulare e sulla dispareunia. (10)

4. **TRATTAMENTO SPERIMENTALE ORMONALE SISTEMICO (E4):** è un estrogeno naturale prodotto dal fegato fetale. La sua concentrazione nel siero materno e nelle urine aumenta durante la gravidanza.  
Sono stati fatti degli studi per valutare la sua azione a livello vaginale, che hanno dimostrato la sua capacità di ripristinare la funzionalità e la maturazione dell'epitelio vaginale (al momento non si trova ancora sul mercato). (11)
  
5. **OSPEMIFENE:** nuovo farmaco orale non estrogenico (appartiene alla classe dei SERM, Modulatore Selettivo del Recettore degli Estrogeni) che potrebbe diventare la prima alternativa agli estrogeni locali, soprattutto per quelle situazioni in cui si teme il trattamento a base di ormoni, come nelle donne affette da cancro al seno o che stanno completando il ciclo di trattamento e per tutte le donne che non vogliono iniziare le terapie ormonali locali. (15)

#### Terapia Non Ormonale:

1. **CREME IDRATANTI/LUBRIFICANTI:** la loro efficacia si vede soprattutto nelle donne con un grado di atrofia vaginale lieve-moderato: non favoriscono il trofismo vaginale e non hanno nessuna azione sul meccanismo patogenetico di base.  
Le creme idratanti hanno l'intento di reidratare la mucosa; i lubrificanti invece favoriscono un sollievo a breve termine per la secchezza vaginale e la dispareunia. (10)
  
2. **ACIDO IALURONICO:** ha la capacità di formare uno strato acquoso extracellulare a livello dell'epitelio vaginale e mantenere il bilanciamento acquoso.  
Il trattamento con acido ialuronico ha dimostrato efficacia sia nella secchezza vaginale sia per quanto riguarda l'incontinenza urinaria. In uno studio multicentrico, randomizzato, controllato, in aperto, a gruppi paralleli, è stato dimostrato che il gel vaginale all'acido ialuronico non era inferiore rispetto alla

crema vaginale E3 nelle donne con secchezza vaginale dovuta a varie cause. (10)

Sono stati condotti degli studi, su donne in menopausa principalmente,(13) riguardo l'impiego di capsule molli che, sciogliendosi, rilasciano il loro contenuto costituito di acido ialuronico, argento ionico, estratto di aloe vera e malva, benzalconio cloruro. La loro applicazione è possibile sia per bocca che intravaginale (a seconda del tipo di prodotto) e ha portato ad una ripresa dell'attività sessuale, riducendo il dolore associato e incrementando la soddisfazione a fine rapporto: infatti, durante l'utilizzo di questo gel nei primi 4 mesi di trattamento molte donne hanno raggiunto l'orgasmo durante l'attività sessuale e, entro 6 mesi, è stato osservato un beneficio anche nella lubrificazione (13)

3. **GEL DI COLOSTRO:** il colostro è il primo latte prodotto dalla ghiandola mammaria nelle prime ore post-partum. Contiene, tra le varie cose, anche un fattore di crescita trasformante e un fattore di crescita epidermico, che promuovono la normale crescita e proliferazione cellulare. Per ora ha dimostrato la sua efficacia nelle donne in post-menopausa. (10)
4. **VITAMINA E:** la formulazione in olio può essere utile per lenire il prurito e l'irritazione vaginale, e per migliorare la lubrificazione. (14)
5. **LASER CO<sub>2</sub>:** Il laser frazionato a CO<sub>2</sub> è un'opzione di trattamento emergente per i sintomi da atrofia vulvo-vaginale, al momento, in particolare per le donne con controindicazione alla terapia ormonale in postmenopausa. I suoi effetti si sono dimostrati duraturi. Gli effetti del laser frazionato a CO<sub>2</sub> sono simili all'estriolo topico.(16)

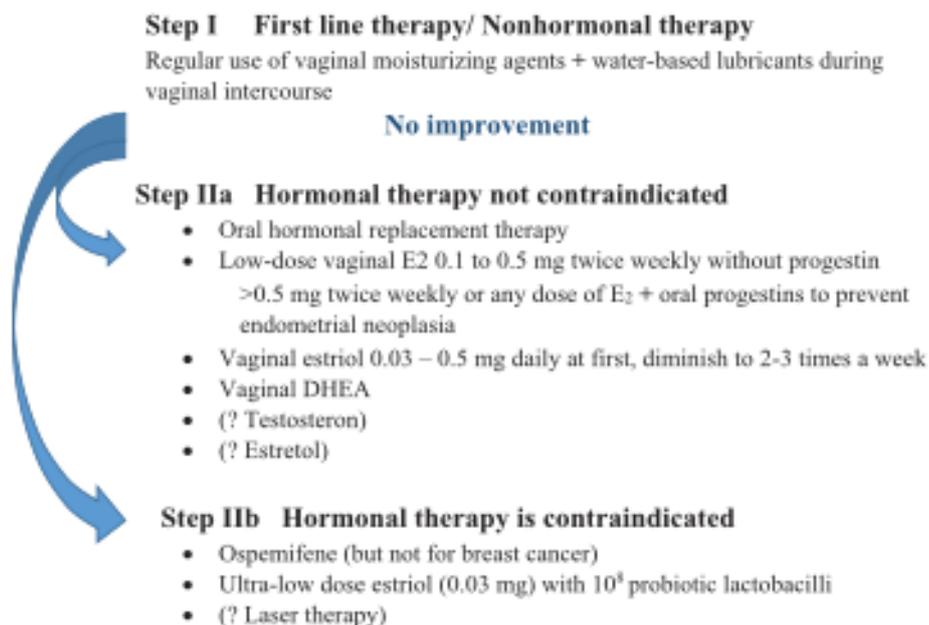


Fig.9 algoritmo terapeutico dell'atrofia vulvovaginale (10)

### 3 PROBLEMATICHE RIGUARDANTI LA SFERA SESSUALE LEGATE AI CAMBIAMENTI DEL TROFISMO VAGINALE NEL PUERPERIO

#### 3.1 SESSUALITÀ NEL PUERPERIO

La salute sessuale è una parte importante della qualità della vita delle donne ed è definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità [OMS] come "uno stato di benessere fisico, emotivo, mentale e sociale correlato alla sessualità". (17)

La salute sessuale dopo il parto è una preoccupazione comune che spesso non viene discussa durante l'assistenza prenatale o post-partum e ha ricevuto poca attenzione da medici e ricercatori, a causa della mancanza di informazioni pertinenti. (18)

Il 76% delle donne in gravidanza raccomanderebbe una discussione sulla sessualità come argomento in una clinica prenatale e quasi la metà delle donne in gravidanza giudica insufficienti le informazioni ricevute dagli operatori sanitari. (19)

L'OMS ha sempre sottolineato che fornire assistenza perinatale e post-parto alle madri e fornire informazioni e consulenza alle donne in base alle loro esigenze è un'opportunità ideale per affrontare i problemi legati alla salute sessuale e alla funzione sessuale. (20)

## **Epidemiologia**

Studi hanno dimostrato che l'89% delle donne riprende l'attività sessuale entro 6 mesi dal parto. I tassi di prevalenza della disfunzione sessuale variano dal 41% all'83% a 2-3 mesi dopo il parto, al 64% a 6 mesi dopo il parto, mentre il 38% delle donne non raggiungono livelli pre-gravidanza. Alcuni studi indicano che in un arco di tempo intorno ai 18 mesi dopo la nascita, le donne hanno livelli notevolmente più bassi di piacere sessuale e soddisfazione emotiva e questo ha un impatto significativo sulla qualità della vita.

Solo il 12-14% delle coppie nega problemi sessuali dopo il parto. (21)

## **Segni, sintomi e fattori di rischio:**

C'è un peggioramento significativo nel puerperio per quanto riguarda la sessualità. Ciò è dovuto principalmente a: dispareunia, ridotta lubrificazione vaginale, difficoltà a raggiungere l'orgasmo, sanguinamento vaginale o irritazione dopo il sesso e perdita del desiderio sessuale.

I principali fattori di rischio per la dispareunia durante il puerperio sono(18,19):

- l'entità di una eventuale lesione correlata al parto
- l'episiotomia (causa maggiormente associata a dispareunia dopo il parto).
- l'allattamento al seno e l'atrofia vaginale: associate ad una bassa attività coitale, bassi desideri sessuali e bassa soddisfazione sessuale delle donne e dei loro partner, soprattutto a causa della secchezza vaginale causata dagli alti livelli di prolattina e dai livelli ridotti di estrogeni. Infatti, nelle donne che allattano la vita sessuale sembra riprendere più tardivamente.

Le problematiche a cui le donne vanno maggiormente incontro sono schematizzate nel grafico sottostante (figura 10)

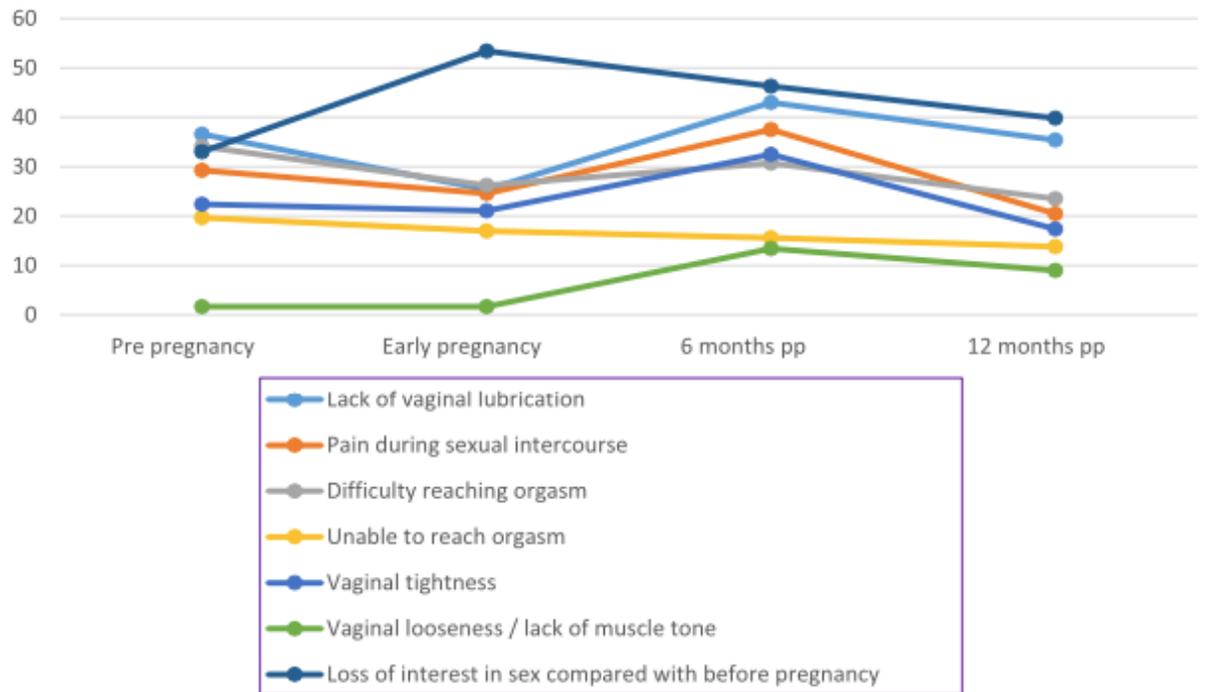


Fig.10 problemi nella sfera sessuale nelle donne in pre-gravidanza, gravidanza e 6-12 post gravidanza (22)

## 3.2 PROBLEMATICHE ASSOCIATE E QUESTIONARI/PROCEDIMENTI DIAGNOSTICI

### 3.2.1 Cause principali

Nel corso della vita della donna diversi fattori, inclusi i cambiamenti ormonali, le mestruazioni, la gravidanza e il parto, l'allattamento al seno, la menopausa e la multiparità, influenzano la funzione sessuale. (20)

Per quanto riguarda il periodo di gravidanza-puerperio, la funzione sessuale diminuisce durante la gestazione e in molte donne rimane bassa durante il periodo successivo al parto. (20)

Tra i fattori che maggiormente influenzano la disfunzione sessuale abbiamo il numero e il tipo di parto, l'allattamento al seno, l'episiotomia, l'affaticamento e la disfunzione fisica e psicologica, inclusa la depressione post-partum (20); tuttavia, tra le più importanti protagoniste di questa condizione patologica ci sono profonde alterazioni ormonali.

Con il parto, infatti, si perde la fonte primaria di estrogeni e progesterone, ovvero la placenta; questo si traduce in uno stato di "*fame di steroidi*" che ricorda molto lo stato post-menopausale con conseguente alterazione del trofismo vaginale, diminuzione della lubrificazione vaginale e ridotta espansione della vagina alla stimolazione sessuale.

- **ALLATTAMENTO:** ha un profondo effetto sui livelli ormonali nel puerperio. Livelli elevati di prolattina determinano una diminuzione della produzione ovarica di androgeni ed estrogeni, che causano come conseguenza una diminuzione del desiderio sessuale e possono influire negativamente sulla lubrificazione vaginale. (18)  
Le donne che ancora allattano al seno a 6 mesi dopo il parto hanno una maggiore probabilità di soffrire di dispareunia, scarsa lubrificazione vaginale e perdita di interesse sessuale a 6 mesi dopo il parto. (22,23)

Alcuni studi (9) che hanno valutato la correlazione tra allattamento, ipoestrogenismo, grado di atrofia e dispareunia, al contrario, hanno dimostrato che questi cambiamenti non contribuiscono necessariamente alla dispareunia. La dispareunia successiva al parto è comune tra le donne che allattano (80%) e che non allattano (50%). Mentre altri studi hanno dimostrato che l'allattamento al seno è un fattore di rischio per la dispareunia al momento del primo rapporto sessuale dopo il parto, 3 mesi dopo il parto, e tra coloro che allattavano 6 mesi dopo il parto.

La diversa risposta delle donne alla diminuzione degli estrogeni nel puerperio potrebbe dipendere da una predisposizione individuale, che probabilmente dipenderebbe dalla concentrazione di recettori per gli estrogeni e dalla conversione a livello periferico dell'Androstenedione in estrone nel tessuto adiposo; (11) perciò la relazione tra allattamento al seno, ipoestrogenismo, atrofia, sintomi vulvovaginali e dispareunia varia da donna a donna.

- **TRAUMA PERINEALE:** le donne sottoposte a episiotomia, con o senza trauma perineale aggiuntivo, hanno tassi più elevati di dispareunia. Le donne che subiscono una lacerazione di secondo grado hanno

un'incidenza di dispareunia aumentata dell'80% a 3 mesi dopo il parto rispetto alle donne che hanno partorito con un perineo intatto; mentre le donne con lacerazioni di terzo o quarto grado hanno una probabilità di dispareunia aumentata del 270%. (18,24)

- **DEPRESSIONE POST-PARTUM:** è stato riscontrato che la depressione è associata a una diminuzione della frequenza e dell'interesse per i rapporti sessuali a 8-12 settimane e per il desiderio sessuale a 6 mesi dopo il parto.(18)
- **DISPAREUNIA PRE-ESISTENTE:** queste donne hanno una probabilità significativamente maggiore di riferire problemi di salute sessuale dopo il parto, tra cui dispareunia, mancanza di lubrificazione vaginale e una perdita di interesse per l'attività sessuale a 6 e 12 mesi dopo il parto rispetto a chi non lo ha denunciato. (22)

Tra le cause legate allo stile di vita della donna e le cause psicologiche, ritroviamo anche il sovrappeso e l'obesità, così come l'insoddisfazione per la propria immagine, che sembrano avere una profonda associazione con la mancanza di lubrificazione vaginale. (22)

### **3.2.2 Questionari e procedimento Diagnostico:**

La disfunzione sessuale è un disturbo che si basa sull'autovalutazione, sia per la diagnosi che per il trattamento. Lo screening attraverso un questionario rispetto al colloquio diretto, sia nella diagnosi che nel trattamento dei problemi sessuali successivi al parto, potrebbe far sentire le pazienti più a loro agio nel segnalare i problemi riscontrati. (18)

Esistono diversi questionari per la valutazione dell'ambito della sessualità che possono essere sottoposti alle pazienti, alcuni dei quali sono stati anche utilizzati nello studio trattato in questo elaborato:

- *The Female Sexual Function Index:* che consiste in 19 domande in sei sottodomini.

- *The McCoy female sexual function questionnaire*: che si compone di 9 domande.
- *The Pelvic Organ Prolapse/Urinary Incontinence Sexual Questionnaire*: è stato convalidato per l'uso nella popolazione generale e si compone di nove domande generiche riguardanti la funzione sessuale.
- *The Brief Sexual Symptom Checklist for women*: utilizzato per identificare i problemi sessuali alla visita prenatale iniziale e alla visita postpartum.
- *A six-item version of the Female Sexual Function Index*: strumento di screening rapido, che richiede meno di 3 minuti per essere completato ed è stato verificato un alto livello di affidabilità e coerenza interna.
- *The Female Sexual Distress Scale*: validato per il disagio personale in relazione ai problemi della funzione sessuale.

Le misure di screening richiederanno comunque un follow-up, che potrebbe consistere in un colloquio con un medico o operatore sanitario che si occupa della salute della donna dopo il parto, per valutare in modo più approfondito le questioni specifiche riguardanti la funzione sessuale e il livello di fastidio per la paziente. (18)

La definizione di una buona salute sessuale dopo il parto include: desiderio sessuale, ripresa del rapporto sessuale dopo la nascita, sesso senza dolore e orgasmo. (22)

Preparare le donne e i loro partner durante il periodo prenatale e consigliare misure semplici, come l'uso della lubrificazione, o una terapia appropriata per quanto riguarda le alterazioni del trofismo vaginale, potrebbe potenzialmente rimuovere lo stress, l'ansia e le paure riguardo all'intimità dopo la nascita. (22)

## 4 INTRODUZIONE E SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo di questo studio è di valutare l'applicazione di un gel vaginale derivato dell'acido ialuronico a rilascio prolungato, Hydeal-D, al fine di favorire il ripristino della funzione sessuale durante il periodo postpartum.

Gli obiettivi secondari sono:

- 1) Valutare la variazione del pH vaginale e del trofismo dell'epitelio vaginale;
- 2) Valutare la presenza e l'intensità dei sintomi legati alla depressione postnatale;
- 3) Tollerabilità al trattamento.

Le disfunzioni sessuali nei primi mesi postpartum coinvolgono circa il 40-80% delle donne(18). Nonostante il ruolo considerevole dei fattori psicosociali, il dolore perineale e la secchezza vaginale contribuiscono in modo sostanziale alla disfunzione sessuale nel periodo puerperale (20).

Nel puerperio, l'idratazione e la lubrificazione vaginali possono essere notevolmente alterate, causando un notevole disagio dovuto alla secchezza vaginale, bruciore e sensazione di prurito. Ciò è in parte determinato dallo stato ipoestrogenico indotto dal parto e successivamente sostenuto dall'allattamento, in quanto livelli elevati di prolattina diminuiscono la produzione di estrogeni ovarici (25). Inoltre, il parto vaginale può essere complicato da lesioni perineali dovute a lacerazione o episiotomia; questi eventi traumatici possono essere responsabili di dolore perineale prolungato (21). Tutti questi fattori possono portare a un impatto negativo sulla funzione sessuale delle donne dopo il parto.

L'acido ialuronico è un glicosaminoglicano anionico, non solfato, che svolge un'importante funzione a livello della matrice extracellulare. È diffuso in molti tessuti epiteliali, come la cute e la mucosa vaginale.

Possiede numerose funzioni, tra cui:

- Favorire l'idratazione, contribuendo alla struttura viscoelastica del tessuto;(26)
- Facilitare la guarigione delle ferite, inducendo la proliferazione cellulare e promuovendo l'angiogenesi. (27,28)

In seguito al parto, è stato dimostrato che l'acido ialuronico può contribuire all'attivazione dell'infiammazione in risposta al danno tissutale, favorendo un rapido ritorno della matrice cervicale e vaginale allo stato pre-gravidico. (29)

Ricerche precedenti hanno suggerito che l'uso dell'acido ialuronico ha un'efficacia paragonabile agli estrogeni vaginali per il trattamento dei sintomi legati all'atrofia vaginale nelle donne in postmenopausa (30); tuttavia, fino ad ora, l'applicazione dell'acido ialuronico durante il puerperio non era mai stata valutata.

Il farmaco preso in esame in questo studio è Hydeal-D: un derivato dell'acido ialuronico a rilascio prolungato, che ha dimostrato una elevata resistenza alla degradazione enzimatica.

Il derivato dell'acido ialuronico è stato unito al carbomer e al glicol etilenico per ottenere una struttura densa e viscosa.(31) La sua azione è svolta grazie alle esterasi della mucosa vaginale, che a contatto con Hydeal-D, favoriscono il rilascio di acido ialuronico tramite idrolisi dei legami esteri. (32)

Il suo utilizzo locale durante il puerperio ha lo scopo di migliorare il microambiente vaginale, favorendo una migliore migrazione e proliferazione delle cellule coinvolte nella riparazione tissutale locale e favorendo una guarigione spontanea delle microlesioni da sfregamento dovute alla secchezza vaginale, grazie anche alla sua azione idratante duratura, per l'adesione persistente alla mucosa vaginale.

## 5 MATERIALE E METODI

Questo studio prospettico, monocentrico, randomizzato, controllato, in aperto è stato condotto in un Ospedale Universitario Italiano (IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova, Italia). I dati sono stati raccolti dal 2016 al 2020. Lo studio è stato registrato su [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (identificatore: NCT04560283).

Dopo il parto, le donne sono state reclutate alla dimissione dall'ospedale, sottoposte a screening per determinare la presenza dei criteri di idoneità ed è stato consigliato di non applicare alcun prodotto locale vaginale che potesse migliorare la secchezza vaginale e la guarigione del perineo per i successivi quaranta giorni.

I criteri di esclusione sono: allergia al gel a base di acido ialuronico, segni di infezione vaginale, storia di cancro con sanguinamento genitale recente di origine sconosciuta, epatopatia acuta, disturbi di natura embolica, grave malattia primaria renale e disturbi mentali diagnosticati prima della gravidanza.

Al 40° giorno dopo il parto (V1), le donne sono state sottoposte a randomizzazione con un rapporto 1:1 per:

1. Applicazione di gel vaginale Hydeal-D 2% (HYALOGYN®; Fidia Farmaceutici, Abano Terme, Italia) ogni tre giorni fino a un totale di 12 settimane consecutive (gruppo S);
2. Condotta di attesa, che consiste nel non applicare alcun prodotto vaginale, consentendo solo la detersione intima quotidiana (gruppo C).

Dopo 12 settimane, le pazienti di entrambi i gruppi sono state sottoposte a visita di follow-up (V2).

La randomizzazione è stata eseguita in V1 utilizzando un'applicazione di randomizzazione web-based; gli elenchi di randomizzazione sono stati creati adottando l'algoritmo di Moses per ridurre al minimo i bias, mantenendo l'equilibrio del trattamento durante lo studio.

I ricercatori sono stati in grado di eseguire la randomizzare delle pazienti in base ai due tipi di approcci in studio utilizzando un registro di protezione individuale accedendo direttamente a una pagina Web di randomizzazione dedicata.

A V1 e V2 sono stati analizzati la funzione sessuale e il dolore perineale.

La funzione sessuale è stata valutata grazie al Female Sexual Function Index (FSFI). Il questionario FSFI contiene 19 domande raggruppate in sei domini: 1. desiderio sessuale; 2. eccitazione sessuale; 3. necessità di lubrificazione; 4. raggiungimento dell'orgasmo; 5. soddisfazione sessuale generale; e 6. dolore durante i rapporti. Tutte le domande sono formattate utilizzando un sistema a scelta multipla. A ciascuna risposta è stato assegnato un punteggio compreso tra 0 e 5 ed è stato ricavato matematicamente un valore finale di soddisfazione sessuale, arrivando ad un punteggio finale di stima della funzione sessuale compreso tra 2 e 36.

Per l'analisi degli obiettivi secondari dello studio sono state utilizzate altre metodiche: il dolore perineale è stato stimato soggettivamente utilizzando una scala analogica visiva a 10 punti (VAS; 1 indica assenza di dolore; 10 indica massima intensità di dolore).

Nelle stesse visite di follow-up, le pazienti sono state sottoposte a valutazione del pH vaginale e al Vaginal Maturation Index (VMI). Il pH vaginale è stato misurato con un dipstick vaginale (pH 4,0–7,0; Merck KGaA, Darmstadt, Germania); mentre il rapporto dei tre tipi di cellule epiteliali vaginali (parabasale, intermedio e superficiale) è stato catalogato grazie al VMI, che fornisce una valutazione oggettiva della risposta ormonale vaginale e dell'ambiente ormonale generale ed è stato calcolato(12), secondo la formula: valore di maturazione = (0 X % di cellule parabasali) + (0.5 X % di cellule intermedie) + (1.0 X % di cellule superficiali).

Un VMI compreso tra 0 e 49 indica un basso effetto estrogenico, da 50 a 64 indica un moderato effetto estrogenico e da 65 a 100 indica un elevato effetto estrogenico sull'epitelio vaginale (16)(Figura 11).

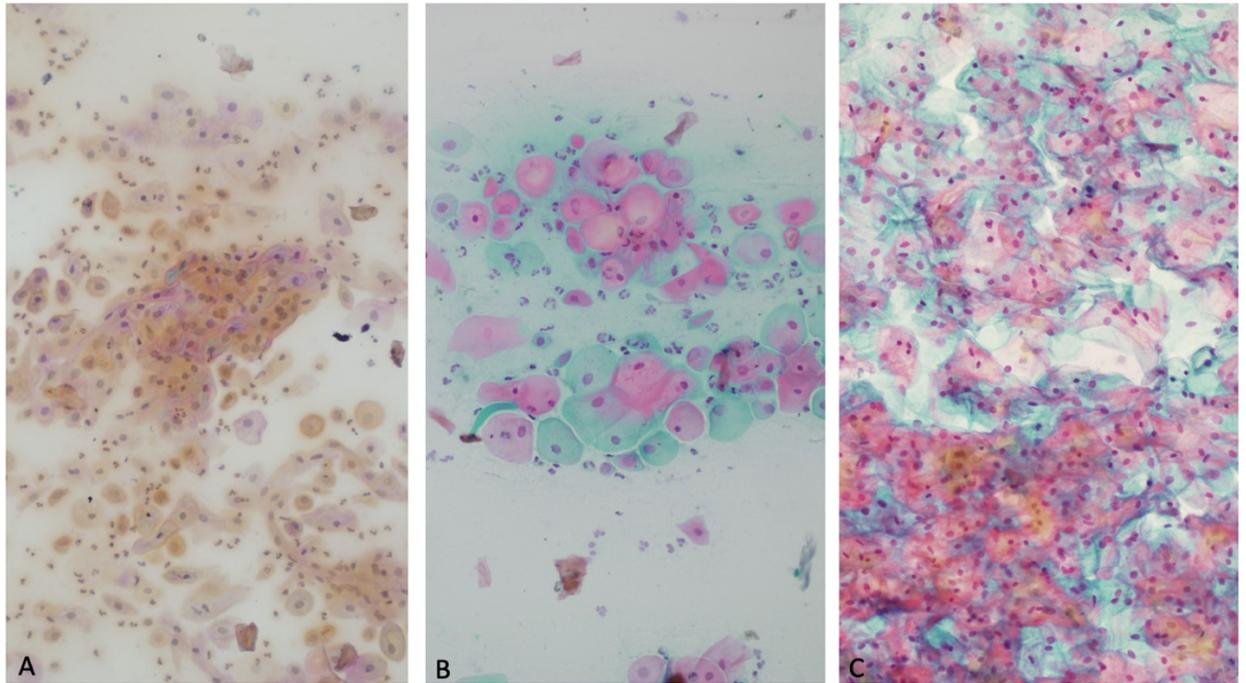


Fig.11 Aspetto citologico dello striscio vaginale.

Basso indice di maturazione vaginale (A); moderato indice di maturazione vaginale 50-64 (B); alto indice di maturazione vaginale (C).

Infine, l'Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) è stata impiegata per indagare la presenza di sintomi suggestivi di calo dell'umore successivo al parto. L'EPDS, precedentemente descritto e validato in letteratura (33), è composto da 10 item con quattro possibili risposte; il punteggio va da 0 (assenza del sintomo) a 3 (sintomo molto intenso e presente per la maggior parte del tempo). Il risultato totale dell'EPDS è ricavato matematicamente e va da 0 (nessun segno di depressione postnatale) a 30 (sintomi di depressione postnatale ad alta intensità).

Il numero e la percentuale di eventi avversi (EA) e il relativo IC 95% (exact IC Clopper Pearson) sono stati raccolti nei due gruppi di studio.

## 6 APPROVAZIONE ETICA

Lo studio è stato condotto nel rispetto dei principi etici della Dichiarazione di Helsinki, della Good Clinical Practices International Conference on Harmonization Guidelines, e ISO14155 Clinical investigation of medical devices for human subjects – Good Clinical Practice. Lo studio è stato approvato dai comitati etici locali (Comitato Etico Regione Liguria; prot. HYDEAL-D-1-2016; Approvazione 02-03-2016). Tutti i soggetti hanno fornito il consenso informato firmato.

## 7 ANALISI STATISTICA

I dati dello studio sono stati riassunti utilizzando statistica descrittiva: variabili categoriali in termini di frequenza e percentuale, variabili continue  $\pm$  media con deviazione standard (DS). Il test di Shapiro Wilk e i metodi grafici sono stati utilizzati per valutare le ipotesi di normalità.

Presupponendo una moderata correlazione intra-individuale tra i punteggi FSFI al basale e 12 settimane, ovvero  $\rho = 0,7$  (il che implica che meno del 50% della varianza totale nei punteggi a 12 settimane è spiegato dalle differenze nei punteggi al basale) con fattore di correzione  $(1-\rho^2) = 0,5$ , la dimensione del campione richiesta per rilevare con potenza statistica = 80% e alfa = 0,05 una differenza in FSFI equivalente a meno di 1/2 della deviazione standard, dopo aggiustamento per i punteggi di riferimento al basale, è 31 pazienti per braccio (totale = 62).

A V1, è stata riportata la distribuzione delle classi di pH vaginale e del VMI per ogni gruppo.

Il cambiamento nelle classi è stato valutato separatamente in ciascun gruppo grazie al test appaiato di Wilcoxon. Il test di Mann Whitney ha valutato le differenze nelle variazioni tra i due gruppi basandosi sulle differenze tra V2 e V1. La variazione della VAS è stata valutata separatamente in ciascun gruppo mediante il test appaiato di Wilcoxon. La variazione della FSFI subscale score e dell'EPDS a V2 è stata calcolata come differenza tra V2 e V1 e il test di Mann

Whitney non parametrico è stato utilizzato per confrontare le variazioni nei due gruppi. Un valore  $p < 0,05$  è stato considerato statisticamente significativo per tutti i test statistici.

## 8 RISULTATI

Nello studio sono state selezionate centosettantotto pazienti; tra queste, 85 sono state randomizzate nel gruppo S ( $n=42$ ) o nel gruppo C ( $n=43$ ); venti pazienti sono state escluse dall'analisi definitiva in quanto non hanno completato lo studio (Figura 12).



Fig 12. Flow-chart dello studio

In entrambi i gruppi, la proporzione di pazienti sottoposte a parto vaginale, parto vaginale operativo e parto cesareo era simile ( $p=0,100$ ); inoltre, un numero analogo di donne ha allattato al seno ( $p=0,425$ ). Le altre caratteristiche demografiche sono riportate nella Tabella 1.

	<b>Gruppo S (n=31)</b>	<b>Gruppo C (n=34)</b>	<b>P value</b>
<b>Età media ± SD</b>	34.1 ± 3.8	33.0 ± 4.5	0.365
<b>Stato civile % , n</b>			
<i>Non sposata</i>	6.5% (2)	5.9% (2)	0.658
<i>Sposata</i>	54.8% (17)	64.7% (22)	0.211
<i>Separate</i>	0.0% (0)	0.0% (0)	-
<i>Convivente</i>	38.7% (12)	29.4% (10)	0.298
<i>Vedova</i>	0.0% (0)	0.0% (0)	-
<b>Abitudine al Fumo % , n</b>			
<i>Fumatrice</i>	3.2% (1)	14.7% (5)	0.121
<i>Ex- Fumatrice</i>	19.4% (6)	2.9% (1)	0.06
<i>Mai fumato</i>	74.2% (23)	79.4% (27)	0.419
<i>Sconosciuto</i>	3.2% (1)	2.9% (1)	0.730
<b>Consumo di alcol % , n</b>			
<i>Mai</i>	35.5% (11)	52.9% (18)	0.122
<i>Occasionalmente</i>	64.5% (20)	44.1% (15)	0.081
<i>Giornalmente</i>	0.0% (0)	0.0% (0)	-
<i>Sconosciuto</i>	0.0% (0)	2.9% (1)	0.523

	Gruppo S (n=31)	Gruppo C (n=34)	P value
<b>Tipo di Parto</b> %, n			
<i>Vaginale</i>	64.5% (20)	41.2% (17)	0.575
<i>Vaginale operativo</i>	9.7% (3)	5.9% (2)	0.455
<i>Cesareo</i>	25.8% (8)	52.9% (15)	0.100
<b>Tipo di alimentazione</b> %, n			
<i>Allattamento</i>	58.1% (18)	55.9% (19)	0.425
<i>Alimentazione con Formula</i>	9.7% (3)	14.7% (5)	0.408
<i>Entrambe</i>	32.3% (10)	29.4% (10)	0.508

Tabella 1 Caratteristiche demografiche delle pazienti prese in esame

Al basale, non vi era alcuna differenza nel punteggio FSFI totale medio ( $\pm$  DS) tra il gruppo S e il gruppo C ( $9,2 \pm 8,3$  e  $8,6 \pm 8,7$ , rispettivamente;  $p=0,906$ ). Inoltre, il pH non era diverso ( $5,3 \pm 0,6$  e  $5,1 \pm 0,5$ , rispettivamente;  $p=0.124$ ) e le classi VMI avevano una distribuzione simile tra i due gruppi ( $p=0.289$ ). Infine, per quanto riguarda l'EPDS le pazienti avevano un punteggio medio sovrapponibile ( $4,8 \pm 3,9$  e  $6,8 \pm 4,6$ , rispettivamente;  $p = 0,112$ ).

Al tempo V2, l'attività sessuale è stata ripresa nel 96,8% ( $n=30/31$ ) delle pazienti del gruppo S e nel 94,1% ( $n=32/34$ ) del gruppo C.

Nel gruppo S, si è verificato un aumento maggiore del punteggio totale FSFI ( $+15,1 \pm 11,9$  e  $+6,5 \pm 8,9$ ,  $p<0,001$ ); in particolare, il miglioramento è stato significativo in tutti i sottodomini di FSFI (Tabella 2).

	Statistiche riepilogo	di Gruppo S (n=31)	Gruppo C (n=34)	P value
Cambiamenti nel desiderio sessuale	Media $\pm$ SD	1.28 $\pm$ 0.96	0.21 $\pm$ 1.16	<0.001
	Mediana (IQR)	1.20 (0.6; 1.8)	0.00 ( -0.3; 1.2)	
	Min-Max	-0.6; 3.0	-3.0; 2.4	
Cambiamenti nell'eccitazione sessuale	Media $\pm$ SD	3.2 $\pm$ 1.8	1.8 $\pm$ 2.0	0.005
	Mediana (IQR)	3.9 (2; 5)	2.3 (0; 4)	
	Min-Max	-0; 6	-2; 5	
Cambiamenti nella lubrificazione	Media $\pm$ SD	4.2 $\pm$ 1.6	1.6 $\pm$ 1.7	<0.001
	Mediana (IQR)	4.8 (4; 5)	2.1 (0; 3)	
	Min-Max	0; 6	-2; 5	
Cambiamenti nel raggiungimento dell'orgasmo	Media $\pm$ SD	3.9 $\pm$ 1.5	1.6 $\pm$ 1.7	<0.001
	Mediana (IQR)	4.4 (4; 5)	2.0 (0; 3)	
	Min-Max	0; 5	-2; 6	
Cambiamenti nella soddisfazione sessuale generale	Media $\pm$ SD	3.7 $\pm$ 1.8	1.7 $\pm$ 1.8	<0.001
	Mediana (IQR)	4.8 (3; 5)	2.4 (0; 3)	
	Min-Max	-1; 6	-2; 5	
Cambiamenti riguardo il dolore durante i rapporti	Media $\pm$ SD	4.4 $\pm$ 2.1	1.8 $\pm$ 2.0	<0.001
	Mediana (IQR)	4.8 (3; 6)	2.8 (0; 3)	
	Min-Max	0; 6	-2; 5	
<b>FSFI total score</b>	Media $\pm$ SD	20.43 $\pm$ 8.89	8.78 $\pm$ 9.30	<0.001
	Mediana (IQR)	22.30 (15.8; 27.1)	11.60 ( -0.2; 16.4)	
	Min-Max	-0.5; 30.6	-9.4; 21.4	

Tabella 2. Cambiamenti nel Female Sexual Function Index (FSFI) e nei sottodomini di FSFI tra V1 e V2

Il pH vaginale è diminuito maggiormente nelle donne del gruppo S ( $-1,2 \pm 0,7$  vs.  $-0,2 \pm 1,1$ ;  $p < 0,001$ ); in particolare, a V2 il pH medio era  $4,1 \pm 0,9$  e  $5,0 \pm 1,2$  nei gruppi S ed C, rispettivamente.

Inoltre, c'è una differenza significativa nel VMI tra i due gruppi ( $p = 0,003$ ); la proporzione di pazienti con VMI  $> 65$  è significativamente più alta nel gruppo S ( $80,6\%$  vs  $35,3\%$ ;  $25/31$  vs  $12/34$ ;  $p = 0,004$ ; Figura 13).

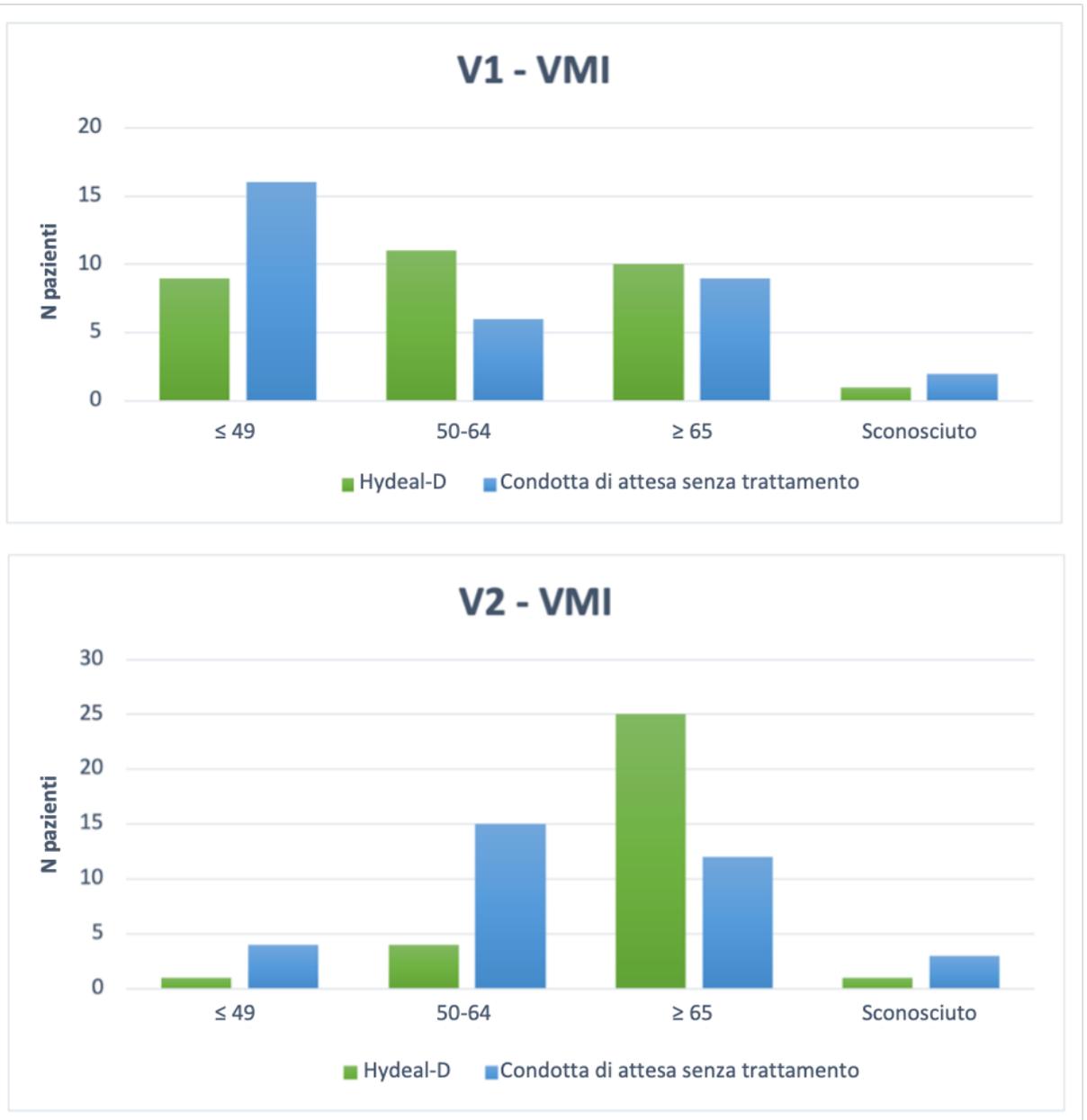


Fig 13. Vaginal maturation index VMI in V1 e V2

Nel gruppo S, si è verificata una maggiore diminuzione della VAS (-29,0 mm  $\pm$  23,5 vs. +4,7 mm  $\pm$  11,9; p=0,008) con un valore VAS medio di 7,8 ( $\pm$  15,8) e 29,8 ( $\pm$  20,6) per il gruppo S ed C, rispettivamente (p<0,001).

L'EPDS è diminuito significativamente in entrambi i gruppi (p<0,001 e p=0,002, rispettivamente), senza differenze tra i due (p=0,459).

Tutte le pazienti del gruppo S non hanno avuto difficoltà ad applicare il gel vaginale; nella quasi totalità dei casi la compliance al trattamento locale delle pazienti è stata elevata (96,8%; 30/31). Due donne hanno riportato una moderata sensazione di bruciore vaginale (4,8% CI 95% 0,6%-16,2%), senza tuttavia interrompere la terapia locale; eventi avversi gravi non sono stati osservati in nessuno dei due gruppi.

## 9 DISCUSSIONE

Questo è stato il primo studio a valutare l'applicazione del derivato dell'acido ialuronico a rilascio prolungato durante il puerperio. In precedenza, l'acido ialuronico è stato studiato nelle donne in postmenopausa, mostrando un beneficio nel trattamento di sintomi, quali secchezza vaginale, prurito, dispareunia, legati all'atrofia vaginale (30); in particolare, il derivato dell'acido ialuronico a rilascio prolungato Hydeal-D è stato precedentemente impiegato per ridurre la secchezza vaginale in post-menopausa, dimostrandosi una valida alternativa agli estrogeni locali (32); inoltre, è stato studiato con successo per prevenire disfunzioni sessuali in pazienti sottoposte a terapia ormonale adiuvante per il trattamento del cancro al seno (34).

Lo studio ha dimostrato che il gel vaginale derivato dell'acido ialuronico a rilascio prolungato ha migliorato la funzione sessuale dopo tre mesi di trattamento nel periodo successivo al parto. Da notare che le donne sottoposte all'applicazione di derivati ialuronici hanno avuto un miglioramento significativo in diversi aspetti della funzione sessuale valutata da FSFI (aumento medio del punteggio FSFI totale: +15,1 vs. +6,5; p<0,001), inclusi desiderio, eccitazione, lubrificazione, orgasmo, soddisfazione e dolore. In aggiunta, nello studio, il pH vaginale è diminuito dopo la terapia locale con valori che raggiungono gli intervalli vaginali

fisiologici di donne non gravide ( $p < 0,001$ ) (35); infine, la proporzione di pazienti con VMI  $> 65$  era significativamente più alta tra le pazienti trattate ( $p = 0,004$ ). Diversamente, i nostri risultati non hanno rivelato differenze per il punteggio totale EPDS medio tra le pazienti trattate e quelle sottoposte a condotta di attesa senza trattamento ( $p = 0,459$ ). Questo risultato potrebbe essere dovuto alle piccole dimensioni dello studio e, cosa più importante, al fatto che un miglioramento esclusivo della disfunzione sessuale può avere un impatto limitato su questo risultato.

L'epitelio vaginale funge da barriera nei confronti di infezioni microbiche e irritanti ambientali (36). Durante la gravidanza, la placenta produce un'elevata quantità di estrogeni (37). I loro aumentati livelli sierici favoriscono la presenza a livello vaginale di *Lactobacillus* spp., grazie alla maturazione dell'epitelio vaginale guidata dagli estrogeni che porta all'accumulo di glicogeno.

La funzione sessuale diminuisce significativamente dopo il parto a causa di molteplici fattori biologici: la rapida riduzione dei livelli di estrogeni nel periodo postpartum provoca una diminuzione rilevante del glicogeno vaginale; il glicogeno degrada i prodotti utilizzati dai batteri produttori di lattato, riducendo successivamente la stabilità della comunità e la resilienza del microbioma vaginale, e in particolare, di *Lactobacillus* spp. Questi eventi tendono a provocare un aumento del pH vaginale, favorendo squilibri microbici e infezioni (38). In aggiunta a questi cambiamenti, le complicanze che si verificano durante la gravidanza, il parto e dopo il parto, come le infezioni genitali, emorragie, possono influenzare l'inizio della successiva funzione sessuale (18). La diminuzione dell'idratazione e della lubrificazione vaginale dovuta all'aumento del pH e alla diminuzione del trofismo tissutale per la mancanza di estrogeni contribuiscono all'insorgenza di disfunzioni sessuali (20).

La presenza di atrofia vaginale transitoria nel periodo puerperale è stata studiata solo da uno studio americano pubblicato più di 20 anni fa. In questo studio, i criteri per definire lo stato atrofico vaginale erano: pH vaginale  $5,3$  e/o almeno un sintomo/segno di disagio vaginale. Ad una visita a 4 settimane dopo il parto, trentasette pazienti hanno mostrato atrofia vaginale (17,2%) con un pH medio di

6,55; il VMI medio era di 27,5 (49,2% di cellule parabasali, 46,5% di cellule intermedie e 4,3% di cellule superficiali). In questo gruppo di pazienti, otto pazienti su 10 che hanno tentato il coito hanno lamentato dispareunia (80%), 6 (16,2%) hanno avuto bruciore vaginale, 4 (10,8%) hanno avuto costrizione vaginale e 1 (3%) ha avuto disuria. Quattro donne (10,8%) avevano manifestato sintomi simili dopo precedenti gravidanze. Ottanta pazienti (37,2%) non hanno raggiunto i criteri di inclusione per l'atrofia vaginale, con un VMI medio di 62,9 (0,3% parabasale, 73,6% intermedio e 26,1% di cellule superficiali) e un pH di 4,68. In particolare, questo studio ha stabilito una relazione statisticamente significativa ( $p < 0,0001$ ) tra il pH vaginale e l'indice di maturazione.

È stato precedentemente dimostrato che il parto vaginale e il taglio cesareo non hanno un impatto significativo sulla ripresa del rapporto sessuale (39). Al contrario, l'allattamento al seno può alterare la funzione sessuale a causa della secchezza vaginale prodotta dagli alti livelli di prolattina e dai bassi livelli di estrogeni. Gli elevati livelli di prolattina tendono a sopprimere la secrezione pulsatile dell'ormone di rilascio delle gonadotropine, mantenendo un grado di soppressione gonadica costante (25). Nello studio, le proporzioni di donne sottoposte a taglio cesareo e allattamento erano simili nei due gruppi ( $p = 0,100$  e  $p = 0,425$ , rispettivamente), consentendoci di studiare l'effetto della terapia indipendentemente da questi fattori di influenza.

Precedenti autori hanno dimostrato sul modello animale che un'elevata concentrazione di collagene provoca un aumento del rimodellamento del processo associato ad una maggiore produzione di acido ialuronico nella vagina e nei suoi tessuti di supporto (40). L'applicazione locale del gel vaginale di acido ialuronico non incide negativamente sul microambiente della vagina, non avendo azione fisio-chimica irritante; inoltre, l'acido ialuronico è caratterizzato da un elevato profilo di sicurezza, che consente un'elevata compliance delle pazienti al trattamento (32). Nello studio, durante la terapia, solo due donne hanno manifestato una sensazione di bruciore vaginale di moderata intensità (4,8%), che tuttavia non ha determinato l'interruzione della terapia. Questi dati hanno confermato l'elevata tollerabilità dell'applicazione vaginale locale di acido ialuronico.

La migrazione e la mitosi dei fibroblasti e delle cellule epiteliali, durante la fase proliferativa di guarigione di una ferita, è favorita dall'acido ialuronico (prodotto dagli stessi fibroblasti) (27). Per questo motivo, l'uso di acido ialuronico a rilascio prolungato contribuirebbe al processo di guarigione e di rigenerazione dei tessuti, soprattutto dopo eventi traumatici legati al parto vaginale. In particolare, favorisce la riparazione delle lesioni epiteliali vaginali, inducendo l'espressione del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF), che stimola l'angiogenesi, e contemporaneamente idratando la mucosa vaginale; questo aiuta il tessuto vaginale a ritrovare elasticità e morbidezza (41). In aggiunta, induce le cellule epiteliali vaginali a rilasciare diversi peptidi antimicrobici, come le defensine mediate dai recettori toll-like (TLR-2 e TLR-4) (42).

Complessivamente quindi, l'attività biologica del derivato dell'acido ialuronico a rilascio prolungato può conferire un'azione protettiva aggiuntiva per l'epitelio vaginale, che è fortemente e costantemente esposto al microbiota, facilitando così l'autodifesa dell'epitelio vaginale (36).

I punti di forza di questo studio sono rappresentati dal disegno dello studio, basato sulla randomizzazione e sul braccio di controllo, e dall'uso della valutazione standardizzata della funzione sessuale da parte di FSFI.

I limiti di questo studio erano la dimensione limitata del campione e il fatto che il trattamento non era in cieco né per lo sperimentatore né per il paziente.

Inoltre, il pH vaginale e l'indice di maturazione vaginale sono indicatori indiretti della trofia vaginale.

In un prossimo futuro, sarebbe interessante studiare l'impatto del derivato dell'acido ialuronico a rilascio prolungato da un punto di vista istologico su campioni biotici vaginali, cosa che non è stata eseguita in questo lavoro per non diminuire la partecipazione delle pazienti a questo studio, che indaga per la prima volta l'uso di questa terapia locale nel puerperio.

## **10 CONCLUSIONI**

Il gel vaginale derivato dell'acido ialuronico a rilascio prolungato può migliorare la funzione sessuale durante i tre mesi di trattamento nel periodo successivo al parto. I risultati dello studio hanno rivelato che questa terapia locale, rispetto ad una condotta di attesa senza trattamento, provoca un miglioramento significativo in diversi aspetti riguardanti la funzione sessuale, tra cui desiderio, eccitazione, lubrificazione, orgasmo, soddisfazione e dolore. Inoltre, porta ad una diminuzione del pH vaginale e ad un miglioramento dello stato trofico dell'epitelio vaginale.

## 11 RINGRAZIAMENTI

Un sentito ringraziamento va al mio Relatore, il Professor Costantini e al mio Correlatore, il Dottor Sala, per l'opportunità di partecipare a questo studio e un grazie al Dottor Barra per avermi seguita ed aiutata nella raccolta dei dati e nella stesura della tesi.

Un grazie a tutte le persone che mi hanno permesso di arrivare fin qui e di concludere questo percorso lungo sei interminabili, ma bellissimi, anni.

Un Grazie infinito va ai miei genitori, Marco e Patrizia, per avermi permesso di inseguire i miei sogni, nonostante la distanza e le difficoltà, per avermi supportato, e sopportato, dal primo giorno.

Grazie a mia sorella Rebecca per essere stata la mia roccia. È sempre riuscita a scrollarmi di dosso le mie insicurezze, dandomi sostegno in ogni mia scelta, grazie alla sua infinita forza.

Un ringraziamento speciale va ai miei nonni, Severino Rosetta Maria e Giuseppe, che mi hanno insegnato a non arrendermi mai; mi hanno insegnato che per raggiungere un obiettivo è necessario lavorare sodo. Sono stati un punto di riferimento e hanno creduto in me dal mio primo giorno di scuola.

Voglio dedicare questo traguardo, questa tesi e questi sei anni, alla mia famiglia, GRAZIE.

## 12 BIBLIOGRAFIA

1. Panda S, Das A, Mallik A, Baruah SR. Normal Puerperium [Internet]. IntechOpen; 2021 [citato 22 maggio 2021]. Disponibile su: <https://www.intechopen.com/online-first/normal-puerperium>
2. Chauhan G, Tadi P. Physiology, Postpartum Changes. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citato 7 maggio 2021]. Disponibile su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555904/>
3. Varner MW. Medical Conditions of the Puerperium. *Clin Perinatol*. 1 giugno 1998;25(2):403–16.
4. Normal and Abnormal Puerperium: Overview, Routine Postpartum Care, Hemorrhage. 2 aprile 2021 [citato 7 maggio 2021]; Disponibile su: <https://emedicine.medscape.com/article/260187-overview>
5. Harrison JM. Physiological changes of the puerperium. *Br J Midwifery*. 3 agosto 2000;8(8):483–8.
6. Themes UFO. Physiological changes during the postnatal period [Internet]. Nurse Key. 2016 [citato 22 maggio 2021]. Disponibile su: <https://nursekey.com/physiological-changes-during-the-postnatal-period/>
7. The postpartum period and lactation physiology [Internet]. Clinical Gate. 2015 [citato 22 maggio 2021]. Disponibile su: <https://clinicalgate.com/the-postpartum-period-and-lactation-physiology/>
8. Kominiarek MA, Kilpatrick SJ. Postpartum Hemorrhage: A Recurring Pregnancy Complication. *Semin Perinatol*. 1 giugno 2007;31(3):159–66.
9. Lev-Sagie A. Vulvar and Vaginal Atrophy: Physiology, Clinical Presentation, and Treatment Considerations. *Clin Obstet Gynecol*. settembre 2015;58(3):476–91.
10. Donders GGG, Ruban K, Bellen G, Grinceviciene S. Pharmacotherapy for the treatment of vaginal atrophy. *Expert Opin Pharmacother*. maggio 2019;20(7):821–35.
11. Wisniewski PM, Wilkinson EJ. Postpartum vaginal atrophy. *Am J Obstet Gynecol*. 1 ottobre 1991;165(4, Part 2):1249–54.
12. Hess R, Austin RM, Dillon S, Chang C-CH, Ness RB. Vaginal maturation index self-sample collection in mid-life women: acceptability and correlation with physician-collected samples. *Menopause*. luglio 2008;15(4):726–9.
13. A pilot study of soft gel technology: a new vaginal device to improve the symptomatology of vulvovaginal atrophy in post-partum, menopause and in patients with recurrent vulvovaginitis [Internet]. *European Review*. 2019 [citato 16 maggio 2021]. Disponibile su: <https://www.europeanreview.org/article/18416>
14. Palmer AR, Likis FE. Lactational Atrophic Vaginitis. *J Midwifery Womens Health*. 8 luglio 2003;48(4):282–4.
15. Soft gel device in vulvovaginal atrophy. :10.
16. Cruz VL, Steiner ML, Pompei LM, Strufaldi R, Fonseca FLA, Santiago LHS, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial for evaluating the efficacy of fractional CO2 laser compared with topical estriol in

- the treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. Menopause. gennaio 2018;25(1):21–8.*
17. *Wallwiener S, Müller M, Doster A, Kuon RJ, Plewniok K, Feller S, et al. Sexual activity and sexual dysfunction of women in the perinatal period: a longitudinal study. Arch Gynecol Obstet. aprile 2017;295(4):873–83.*
  18. *Leeman LM, Rogers RG. Sex After Childbirth: Postpartum Sexual Function. Obstet Gynecol. marzo 2012;119(3):647–55.*
  19. *Brtnicka H, Weiss P, Zverina J. Human sexuality during pregnancy and the postpartum period. Bratisl Lek Listy. 2009;110(7):427–31.*
  20. *Banaei M, Azizi M, Moridi A, Dashti S, Yabandeh AP, Roozbeh N. Sexual dysfunction and related factors in pregnancy and postpartum: a systematic review and meta-analysis protocol. Syst Rev. dicembre 2019;8(1):161.*
  21. *Gutzeit O, Levy G, Lowenstein L. Postpartum Female Sexual Function: Risk Factors for Postpartum Sexual Dysfunction. Sex Med. marzo 2020;8(1):8–13.*
  22. *O'Malley D, Higgins A, Begley C, Daly D, Smith V. Prevalence of and risk factors associated with sexual health issues in primiparous women at 6 and 12 months postpartum; a longitudinal prospective cohort study (the MAMMI study). BMC Pregnancy Childbirth. dicembre 2018;18(1):196.*
  23. *McDonald E, Gartland D, Small R, Brown S. Dyspareunia and childbirth: a prospective cohort study. R Coll Obstet Gynaecol. 2015;9.*
  24. *Signorello LB, Harlow BL, Chekos AK, Repke JT. Postpartum sexual functioning and its relationship to perineal trauma: A retrospective cohort study of primiparous women. Am J Obstet Gynecol. aprile 2001;184(5):881–90.*
  25. *Agarwal SK, Kim J, Korst LM, Hughes CL. Application of the Estrogen Threshold Hypothesis to the Physiologic Hypoestrogenemia of Lactation. Breastfeed Med. marzo 2015;10(2):77–83.*
  26. *Garantziotis S, Savani RC. Hyaluronan biology: A complex balancing act of structure, function, location and context. Matrix Biol. maggio 2019;78–79:1–10.*
  27. *Neuman MG, Nanau RM, Oruña-Sanchez L, Coto G. Hyaluronic Acid and Wound Healing. J Pharm Pharm Sci. 29 gennaio 2015;18(1):53.*
  28. *Litwiniuk M, Krejner A, Speyrer MS, Gauto AR, Grzela T. Hyaluronic Acid in Inflammation and Tissue Regeneration. Wounds Compend Clin Res Pract. marzo 2016;28(3):78–88.*
  29. *Ruscheinsky M, De la Motte C, Mahendroo M. Hyaluronan and its binding proteins during cervical ripening and parturition: Dynamic changes in size, distribution and temporal sequence. Matrix Biol. giugno 2008;27(5):487–97.*
  30. *Dos Santos CCM, Uggioni MLR, Colonetti T, Colonetti L, Grande AJ, Da Rosa MI. Hyaluronic Acid in Postmenopause Vaginal Atrophy: A Systematic Review. J Sex Med. gennaio 2021;18(1):156–66.*
  31. *Campoccia D. Semisynthetic resorbable materials from hyaluronan*

- esterification. *Biomaterials*. dicembre 1998;19(23):2101–27.
32. Chen J, Geng L, Song X, Li H, Giordan N, Liao Q. Evaluation of the Efficacy and Safety of Hyaluronic Acid Vaginal Gel to Ease Vaginal Dryness: A Multicenter, Randomized, Controlled, Open-Label, Parallel-Group, Clinical Trial. *J Sex Med*. giugno 2013;10(6):1575–84.
33. Gibson J, McKenzie-McHarg K, Shakespeare J, Price J, Gray R. A systematic review of studies validating the Edinburgh Postnatal Depression Scale in antepartum and postpartum women. *Acta Psychiatr Scand*. maggio 2009;119(5):350–64.
34. Advani P, Brewster AM, Baum GP, Schover LR. A pilot randomized trial to prevent sexual dysfunction in postmenopausal breast cancer survivors starting adjuvant aromatase inhibitor therapy. *J Cancer Surviv*. agosto 2017;11(4):477–85.
35. Tachedjian G, Aldunate M, Bradshaw CS, Cone RA. The role of lactic acid production by probiotic *Lactobacillus* species in vaginal health. *Res Microbiol*. novembre 2017;168(9–10):782–92.
36. Anderson DJ, Marathe J, Pudney J. The Structure of the Human Vaginal Stratum Corneum and its Role in Immune Defense. *Am J Reprod Immunol*. giugno 2014;71(6):618–23.
37. Roy EJ, Mackay R. THE CONCENTRATION OF OESTROGENS IN BLOOD DURING PREGNANCY. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. febbraio 1962;69(1):13–7.
38. MacIntyre DA, Chandiramani M, Lee YS, Kindinger L, Smith A, Angelopoulos N, et al. The vaginal microbiome during pregnancy and the postpartum period in a European population. *Sci Rep*. 11 marzo 2015;5:8988.
39. Barbara G, Pifarotti P, Facchin F, Cortinovis I, Dridi D, Ronchetti C, et al. Impact of Mode of Delivery on Female Postpartum Sexual Functioning: Spontaneous Vaginal Delivery and Operative Vaginal Delivery vs Cesarean Section. *J Sex Med*. marzo 2016;13(3):393–401.
40. F Carbonel AA, Azevedo Lima PD, Lim JJ, Teixeira Borges F, Rodrigues da Silva Sasso G, Portugal Fuchs LF, et al. Effects of soy isoflavones on the concentration of hyaluronic acid in the vagina of type 1 diabetic rats. *Climacteric J Int Menopause Soc*. dicembre 2017;20(6):564–70.
41. Liu S-B, Liu S-L, Gan X-L, Zhou Q, Hu L-N. The effects of hyaluronic acid vaginal gel on the vaginal epithelium of ovariectomized rats. *Gynecol Endocrinol*. 4 marzo 2015;31(3):208–13.
42. Gariboldi S, Palazzo M, Zanobbio L, Selleri S, Sommariva M, Sfondrini L, et al. Low Molecular Weight Hyaluronic Acid Increases the Self-Defense of Skin Epithelium by Induction of  $\beta$ -Defensin 2 via TLR2 and TLR4. *J Immunol*. 1 agosto 2008;181(3):2103–10.