

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SASSARI  
FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA



**DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE E SCIENZE MATERNO  
INFANTILI**

**SEZIONE DI GINECOLOGIA ED OSTETRICIA  
Direttore : Prof. Salvatore Dessoie**

**Dottorato di Ricerca in Scienze Uroginecologiche,  
di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico  
ed Infertilità Maschile**

**Coordinatore: Prof. Salvatore Dessoie**

**RUOLO DELLA TERAPIA  
ESTROGENICA LOCALE E DELLA  
RIABILITAZIONE DEL PAVIMENTO  
PELVICO NEL TRATTAMENTO DEI  
DISTURBI UROGENITALI IN  
MENOPAUSA**

**Coordinatore e Tutor Dottorato di Ricerca  
Chiar.mo Prof. Salvatore Dessoie**

**Direttore della Scuola di Dottorato  
Chiar.mo Prof. Eusebio Tolu**

**Tesi di Dottorato del Dott.:  
Gianna Borghero**

*XXIII Ciclo*  
*A.A. 2009 - 2010*

# INDICE

<b>INTRODUZIONE</b>	3
<b>Anatomia del pavimento pelvico</b>	3
<b>Disturbi urogenitali in menopausa</b>	11
<b>Ruolo della terapia estrogenica</b>	12
<b>Ruolo della terapia riabilitativa</b>	13
<b>SCOPO DELLO STUDIO</b>	17
<b>MATERIALI E METODI</b>	17
<b>RISULTATI</b>	25
<b>CONCLUSIONI</b>	28
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	33

## **INTRODUZIONE**

### *Anatomia del pavimento pelvico*

È ancora attuale il giudizio espresso da Dickinson nel 1889: «non vi è altro muscolo del corpo la cui struttura e funzione siano altrettanto difficili da capire quanto il muscolo elevatore dell'ano, e riguardo al quale vi siano altrettanto nebulose impressioni».

Mantiene la propria validità la classica distinzione in strutture di sospensione e strutture di sostegno dei visceri pelvici, fatta da Bonney nel 1944 che costituiscono un'unità funzionale inscindibile.

### *Il sistema di sospensione*

Il sistema di sospensione comprende tutte quelle strutture legamentose deputate a sostenere ed a mantenere la posizione dei visceri pelvici. I legamenti sono costituiti nella maggior parte da tessuto connettivo e sono deputati al mantenimento della posizione dei visceri pelvici ancorandoli alle ossa ed ai muscoli del bacino.

Appartengono a questo sistema i legamenti uterosacrali e cardinali, che costituiscono il sistema di aggancio posteriore e laterale alla regione istmo-cervicale uterina, nonché i legamenti pubouretrali, pubo-vescicali e

vescico-uterini, che costituiscono il sistema di sospensione dell'uretra e del collo vescicale.

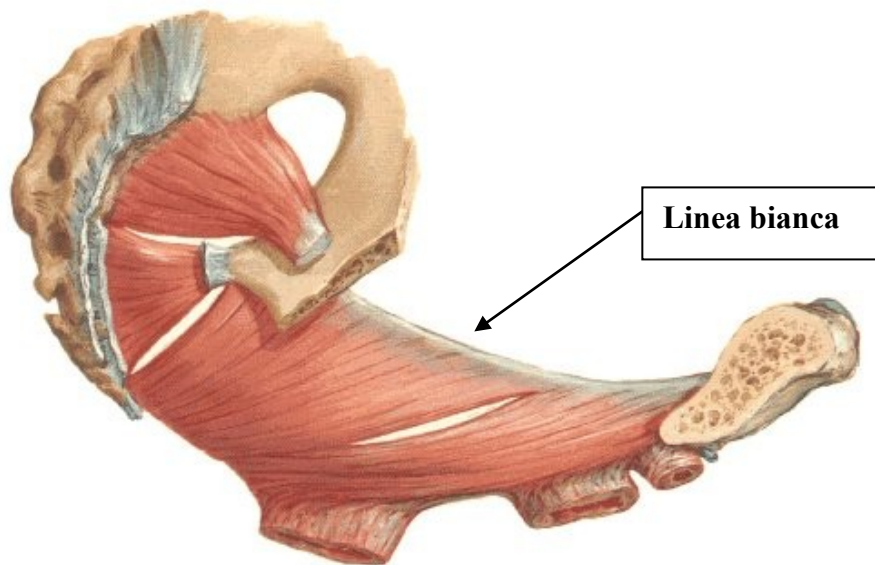
Le altre strutture sono:

L'arco tendineo del perineo detto anche "linea bianca" che è costituito da addensamento muscolo-fasciale bilaterale teso tra l'osso pubico e la spina ischiatica.

I due legamenti sono connessi tra loro da una fascia connettivale che si sdoppia a livello della vagina e del collo uterino. La parte che passa al di sopra della vagina viene definita fascia pubocervicale mentre la parte che passa al di sotto viene definita fascia retto-vaginale o di Denonvilliers,

La fascia pubocervicale si colloca quindi tra la parete vaginale anteriore e la base della vescica. La sua tensione tra i due legamenti dell'arco tendineo è responsabile della sospensione della vagina.

La fascia retto vaginale invece separa la vagina dal retto, e costituisce il setto retto-vaginale. La fascia retto-vaginale fornisce un supporto posteriore al cilindro vaginale, prevenendo il cedimento della parete rettale.



Linea bianca

### *Il sistema di sostegno*

Il sistema di sostegno dei visceri pelvici è rappresentato dai muscoli del pavimento pelvico. Il principale tra questi è il muscolo elevatore dell'ano.

Tale struttura muscolare viene definita pavimento in quanto chiude la parte inferiore del bacino osseo formando un vero e proprio piano di appoggio e sostegno agli organi pelvici. L'elevatore dell'ano prende inserzione dalla faccia posteriore del pube estendendosi fino alla spina ischiatica lungo

l'arco tendineo dell'elevatore e si inserisce posteriormente nella regione retroanale sul rafe anococcigeo, sul margine laterale del coccige e del sacro distale. Il tragitto di questi fasci è obliquo.

L'elevatore dell'ano è attraversato tra tre forami (anale, vaginale ed uretrale) ed è formato da tre strati muscolari fusi tra loro ma distinguibili: il muscolo pubococcigeo, puborettale e ileo coccigeo.

### *Muscolo pubococcigeo*

Il muscolo pubococcigeo rappresenta il vero e proprio piano d'appoggio del complesso vescico-uretrale da una parte e di quello vagino-uterino dall'altra. Questo muscolo, assieme alla sua fascia di rivestimento detta fascia endopelvica, si dispiega come un'amaca a chiudere anteriormente il bacino inserendosi lungo la linea arcuata lateralmente e circondando medialmente come una fionda l'uretra e la vagina per andare poi a embricarsi con le fibre controlaterali sulla linea mediana.

Il pubococcigeo come dice il nome si estende dalla faccia posteriore del pube fino al coccigeo e la sua funzione è quella di mantenere un tono basale sfinteriale e durante la contrazione attiva di chiudere gli sfinteri e di avvicinare l'uretra al pube favorendone la chiusura.

In caso di deficit di tale struttura si determina un allontanamento dell'uretra dalla faccia posteriore dell'osso pubico con conseguente perdita dell'effetto amaca offerto dalla superficie fasciale durante gli incrementi della pressione addominale.

### *Muscolo puborettale*

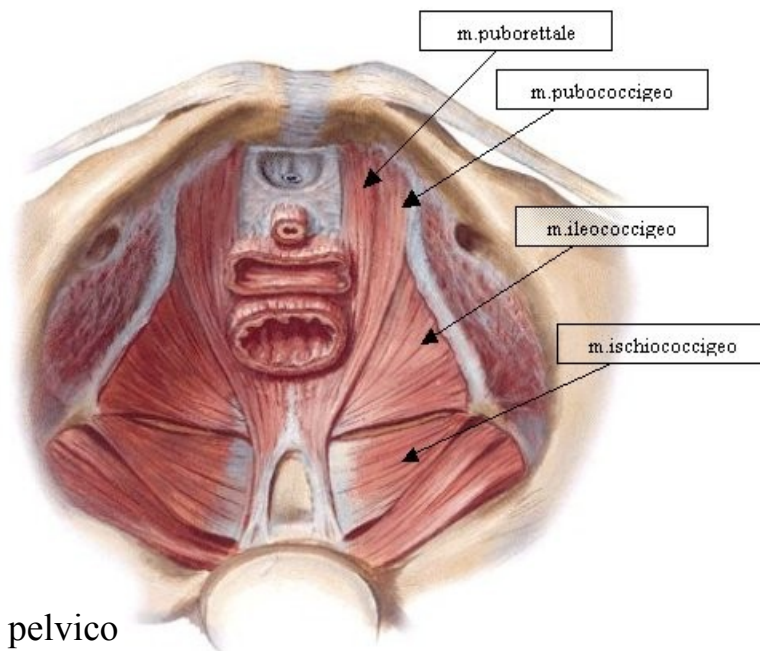
Il muscolo puborettale forma un vero arco muscolare, teso attorno all'uretra, vagina e retto e, contraendosi, esercita una duplice azione:

- contenitiva diretta, di tipo sfinterico
- indiretta, mediata dall'accentuazione degli angoli uretro-vescicale, vagino-pelvico e ano-rettale.

Il fascio muscolare puborettale rappresenta il principale elemento del sistema dinamico di sostegno adempiendo a quattro funzioni principali:

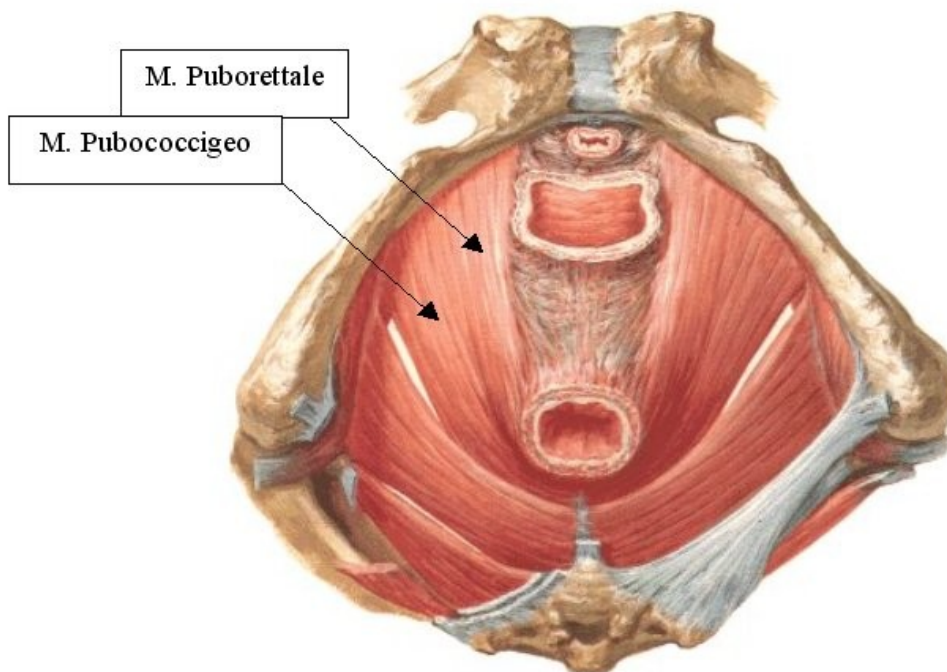
- garantisce, contrastando il vettore di spinta addominale, il sistema di sospensione.
- eleva il nucleo fibroso centrale del perineo, fino a farlo collimare con la regione istmo-cervicale durante gli aumenti improvvisi della pressione addominale.
- accentua gli angoli uretro-vescicale e ano-rettale, importanti nella meccanica della continenza;
- accentua l'angolo vagino-pelvico prevenendo l'ernia del Douglas.





Diaframma pelvico

Elevatore dell'ano. Bacino visto dal basso (posizione ginecologica)



Le tecniche riabilitative del pavimento pelvico hanno tutte come obiettivo il miglioramento delle performances perineali in modo da consentire al perineo di esplicare al meglio le sue funzioni di supporto dei visceri pelvici, di rinforzo sfinterouretrale e di contrasto alle pressioni endoaddominali.

La riabilitazione perineale ha come indicazione la prevenzione e la terapia della disfunzione muscolare perineale. Tale disfunzione si configura essenzialmente come un'ipovalidità prettamente muscolare o come un disturbo neuromotorio funzionale interessante la muscolatura perineale.

Le principali indicazioni alla riabilitazione del pavimento pelvico sono:

incontinenza urinaria da sforzo, da urgenza e mista

sindrome da urgenza-frequenza minzionale

incontinenza anale (ai gas e fecale),

prolasso genitale di grado non elevato,

dolore pelvico cronico.

## ***Disturbi urogenitali in menopausa***

Le basse vie urinarie e l'apparato genitale femminile derivano entrambi dal tubercolo urogenitale<sup>1</sup>. La comune origine embriologica e la dimostrata presenza di recettori per estrogeni e progesterone a livello vescico-uretrale, vaginale e del complesso muscolo-legamentoso del pavimento pelvico, rendono ragione dell'elevata sensibilità che tali strutture mostrano agli ormoni sessuali femminili.<sup>2,3</sup>

Per contro, durante la menopausa, la cessazione dell'attività gonadica determina un'importante cambiamento nel clima ormonale della donna ovvero diminuisce progressivamente la quota estrogenica e si estrinsecano le fisiologiche modificazioni dell'organismo femminile del periodo postmenopausale<sup>4</sup>. In particolare l'apparato vascolare, muscolo-scheletrico ed urogenitale diventano altamente vulnerabili alla deprivazione estrogenica della menopausa<sup>5</sup>. E' noto inoltre come tali cambiamenti possano ripercuotersi sulla funzione sessuale e sulla qualità di vita della donna<sup>6</sup>.

La percentuale di donne in postmenopausa con sintomi da atrofia urogenitale varia dal 10 al 40%<sup>7</sup>, ma solo il 25% di queste pazienti riferisce il disturbo al proprio curante ed in un numero ancora inferiore di casi ricorre alla terapia ormonale sostitutiva.<sup>8</sup>

Nei paesi occidentali, l'8% della popolazione generale soffre di problemi da atrofia urogenitali<sup>9</sup> e negli USA circa 20 milioni di donne, che non assumono HRT, riferiscono questi sintomi di grande impatto socio-relazionale.<sup>10</sup>

I sintomi correlati all'invecchiamento urogenitale possono essere suddivisi in due gruppi: quelli localizzati alle basse vie urinarie ( uretra e vescica ) e quelli confinati al distretto vulvo-vaginale. Nel primo gruppo sono compresi urgenza minzionale, disuria, nicturia, infezioni urinarie ricorrenti ed incontinenza; nel secondo gruppo ritroviamo secchezza vaginale, prurito, bruciore e dispareunia. Entrambi i pattern sintomatologici originano dall'atrofia urogenitale che provoca assottigliamento ed ipotrofia delle mucose che, in ultima analisi, dipendono proprio dall'ipoestrogenismo postmenopausale.

### ***Ruolo della terapia estrogenica***

Sebbene il ruolo della terapia estrogenica sostitutiva (ERT) nell'incontinenza urinaria<sup>1</sup> rimanga ancora dibattuto, numerosi studi clinici hanno invece dimostrato la sua efficacia nei confronti dell'atrofia uro-genitale e sintomi derivati.<sup>11,12,13,14,15</sup>

L'estriolo intravaginale è considerato scevro dai possibili rischi associati con la terapia estrogenica per via sistemica<sup>16</sup> ed è ormai

definitivamente dimostrato come esso non abbia effetto di stimolazione sulla proliferazione dell'endometrio.<sup>17</sup>

Inoltre viene assorbito velocemente, non subisce inattivazione epatica di primo passaggio e vengono raggiunti livelli circolanti di ormone molto più stabili rispetto alla via orale. Importanti studi hanno altresì mostrato l'efficacia dell'estriolo per via vaginale nel trattamento dell'atrofia urogenitale,<sup>18,19,20,21,22,23,24</sup> delle infezioni urinarie ricorrenti<sup>25,26</sup> e dei sintomi climaterici.<sup>15,22</sup>

Nel 2004 il nostro gruppo ha dimostrato l'efficacia e la sicurezza della somministrazione intravaginale di estriolo sull'incontinenza urinaria, sull'atrofia urogenitale e sulle infezioni ricorrenti del tratto urinario in donne in postmenopausa<sup>15</sup>.

### ***Ruolo della terapia riabilitativa***

Per il trattamento conservativo dell'incontinenza urinaria da sforzo (SUI) vi sono diverse opzioni : ad esempio terapie fisiche riabilitative, modificazioni comportamentali e terapie farmacologiche<sup>27,28,29</sup>. Le tecniche riabilitative del pavimento pelvico hanno tutte come obiettivo il miglioramento delle performances perineali, in modo da consentire al perineo di esplicare al meglio le sue funzioni di supporto dei visceri pelvici, di rinforzo sfinterouretrale e di contrasto alle pressioni

endoaddominali. Sappiamo infatti, come riassumono molto bene le parole di De Lancey, che l'interazione tra i muscoli del pavimento pelvico e i legamenti di sostegno è fondamentale per il supporto degli organi pelvici. Se la funzione della muscolatura del è normale il pavimento pelvico è chiuso e i legamenti e le fasce non sono sottoposti a tensione. Le fasce hanno semplicemente il compito di stabilizzare gli organi nella loro posizione al di sopra del muscolo elevatore dell'ano. Quando la muscolatura perineale si indebolisce o è danneggiata, il pavimento pelvico risulta aperto e la vagina si viene a trovare tra l'alta pressione addominale e la bassa pressione atmosferica; in questa situazione l'unico meccanismo che consente un sostegno agli organi pelvici è rappresentato dai legamenti. Tuttavia questi ultimi possono sostenere il carico solo per un breve periodo di tempo, ne consegue che il tessuto connettivo si danneggia e non riesce più a sostenere gli organi pelvici nella loro posizione.

L'interazione tra i muscoli del pavimento pelvico e i legamenti di sostegno è fondamentale per il supporto degli organi pelvici. Se la funzione della muscolatura del è normale il pavimento pelvico è chiuso e i legamenti e le fasce non sono sottoposti a tensione. Le fasce hanno semplicemente il compito di stabilizzare gli organi nella loro posizione al di sopra del muscolo elevatore dell'ano. Quando la muscolatura perineale si indebolisce o è danneggiata, il pavimento pelvico risulta aperto e la vagina

si viene a trovare tra l'alta pressione addominale e la bassa pressione atmosferica; in questa situazione l'unico meccanismo che consente un sostegno agli organi pelvici è rappresentato dai legamenti. Tuttavia questi ultimi possono sostenere il carico solo per un breve periodo di tempo, ne consegue che il tessuto connettivo si danneggia e non riesce più a sostenere gli organi pelvici nella loro posizione. Ne consegue che il trattamento medico riabilitativo del pavimento pelvico debba essere prescritto come trattamento di prima linea nelle donne con SUI, soprattutto nei casi di incontinenza urinaria con scarsa risposta al Testing perineale (*pubococcygeus muscle test*) e/o inversione del comando.<sup>30</sup>

Tra le tecniche cardine abbiamo la Chinesiterapia pelviperineale e la stimolazione elettrica funzionale (SEF).

La chinesiterapia pelviperineale ha come obiettivo la presa di coscienza e il rinforzo della muscolatura perineale mediante esercizi specifici da eseguire inizialmente sotto guida di un terapeuta e successivamente dopo opportuno insegnamento a domicilio.

Il protocollo chinesiterapico si articola in fasi sequenziali:

- Presa di coscienza dell'elevatore dell'ano e della regione perineale
- Eliminazione di eventuali sinergie agoniste e antagoniste.
- Training muscolare dell'elevatore dell'ano

- Automatizzazione dell'attività muscolare perineale in concomitanza con gli stress della vita quotidiana.

Diversi studi dimostrano che il trattamento riabilitativo nell'incontinenza urinaria è efficace anche a lungo termine con particolare riguardo al solo utilizzo delle tecniche di chinesiterapia.

La Stimolazione elettrica funzionale (SEF) consiste nella stimolazione della contrazione della muscolatura perineale attraverso elettrodi intravaginali o intraanali disponibili come sistemi indipendenti o collegati a stimolatori esterni. Richiede come presupposto fondamentale l'integrità dell'arco riflesso sacrale e dell'innervazione perineale.

Può essere utilizzata secondo due modalità:

- Long Term: indicata quando si ricerca un miglioramento della forza contrattile e della resistenza della muscolatura pelvica. Freq. 20-50 Hz. Durata di applicazione da 10 a 24 h a mesi.
- Short Term: indicata nel trattamento della vescica iperattiva ; Freq. 5-20 Hz. Durata seduta 30-45 min. n° sedute variabile da 5 a 30.

La SEF rappresenta attualmente una metodica riabilitativa ben accettata, non invasiva, semplice e a basso costo. Tuttavia si tratta di un metodo passivo per cui i risultati sono spesso parziali e generalmente si rende necessario in associazione alla SEF un programma riabilitativo più ampio.



## **SCOPO DELLO STUDIO**

Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare l'efficacia della combinazione della riabilitazione del pavimento pelvico (Chinesiterapia e Stimolazione elettrica funzionale) con la somministrazione intravaginale di estriolo, nel trattamento di incontinenza urinaria, atrofia urogenitale e infezioni urinarie ricorrenti in donne in postmenopausa.

## **MATERIALI E METODI**

### *Area studiata*

Lo studio è stato condotto tra Maggio 2005 e Aprile 2010 a Sassari, il centro abitato più grande del Nord Sardegna, con 122.803 abitanti ed una densità di popolazione pari a 219 ab./km<sup>2</sup>. Tale popolazione comprende 11.269 donne tra i 55 e i 70 anni di età.

### *Campionamento*

La grandezza del campione è stata calcolata sulla base dei dati di prevalenza riguardanti l'incontinenza urinaria, l'atrofia urogenitale e le infezioni urinarie ricorrenti in postmenopausa, con un incremento del 10%. Di conseguenza, le nostre stime sono state salvaguardate ad un ottimale livello di precisione (5%), contro il possibile effetto di a) una riduzione della malattia antecedente allo studio e b) la non adesione allo studio di pazienti reclutabili.

In linea teorica il campione doveva comprendere 576 pazienti. Tutte le donne sono state coinvolte attraverso un volantino informativo che spiegava il significato dello studio e richiedeva formalmente la loro adesione: 110 donne (19,10%) scelsero di non partecipare, furono valutate le rimanenti 466 (80,90%).

La valutazione iniziale di queste pazienti (visita di screening o prima visita) comprendeva la raccolta dell'anamnesi patologica prossima e remota, un completo esame fisico ed una visita ginecologica al fine di stabilire l'arruolabilità di ciascun soggetto secondo i criteri di inclusione e di esclusione dello studio. Tutte le pazienti che possedevano i requisiti necessari per entrare a far parte dello studio ricevevano un secondo appuntamento per una visita di partenza (visita 2), durante la quale abbiamo eseguito: la misurazione del pH vaginale,

la colposcopia, prelievi per citologia vaginale e uretrale, infine l'esame urodinamico. Un successivo controllo ha permesso di verificare poi la compliance delle pazienti e il sussistere dei criteri di eleggibilità.

Tutte le pazienti erano sintomatiche per uno o più disturbi urogenitali, quali incontinenza urinaria da sforzo, atrofia vaginale e infezioni urinarie ricorrenti. Nessuna di loro era stata sottoposta a terapia estrogenica prima dell'inizio dello studio.

Come criteri di esclusione dallo studio sono stati adottate le patologie e/o lesioni anatomiche del tratto urogenitale quali il prolasso utero-vaginale, cistocele e rettocele di II o III grado secondo la classificazione di Baden e Walker (HWS), la presenza di malattie sistemiche gravi, malattie tromboemboliche, litiasi biliare, pregresso tumore alla mammella o all'utero, sanguinamenti uterini anomali e un indice di massa corporea (BMI)  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ .

La diagnosi di incontinenza urinaria da sforzo è stata confermata dalla visualizzazione diretta di perdita di urina durante i classici stress test e attraverso l'esame urodinamico. Le pazienti che presentavano iperattività del detrusore e un'abnorme capacità cistometrica sono state escluse dallo studio.

Perciò lo studio riporta i dati raccolti su 206 donne in postmenopausa con sintomi urogenitali da invecchiamento. A questo punto le donne arruolate hanno firmato un consenso informato e sono state randomizzate in due gruppi, uno di trattamento e uno di controllo. Ogni gruppo era costituito da 103 donne.

Le pazienti del Gruppo I sono state trattate con ovuli intravaginali di estriolo: 1 ovulo (1 mg) al giorno per due settimane (Colpogyn, Angelini) e successivamente due ovuli alla settimana come terapia di mantenimento per un totale di sei mesi, più riabilitazione pelvi-perineale attraverso la cinesiterapia e la stimolazione elettrica funzionale. I soggetti del Gruppo II sono state sottoposte alla sola terapia locale con estriolo, secondo uno schema terapeutico simile.

La riabilitazione pelvi-perineale e la stimolazione elettrica sono state eseguite come indicato da Castro et al. 2008.<sup>(28)</sup>

Non abbiamo utilizzato un gruppo di controllo con placebo, perché tutte le pazienti avevano almeno un sintomo da atrofia urogenitale che richiedeva terapia estrogenica locale. Recentemente, Archer DF<sup>5</sup> ha dimostrato l'efficacia e la tollerabilità della terapia estrogenica locale sull'atrofia urogenitale e già nel 2004, il nostro gruppo ha altresì dimostrato i vantaggi dell'estriolo versus placebo.<sup>15</sup>

Abbiamo valutato la sintomatologia urogenitale, urinocolture, quadri colposcopici e di citologia uretrale, il profilo pressorio uretrale e l'uretrocistometria prima e dopo 6 mesi di trattamento. Le donne arruolate nello studio riferivano i sintomi più importanti di incontinenza da sforzo, la perdita di urina durante l'esercizio fisico, la tosse, lo starnuto, i rapporti sessuali e sintomi da atrofia vulvo-vaginale, comprese secchezza e dispareunia. La valutazione dei disturbi da incontinenza è stata ottenuta sottoponendo alle pazienti questionari mirati (Incontinence Impact Questionnaire), su come l'incontinenza impattava sulle loro attività quotidiane, domestiche, lavorative<sup>31</sup>e relazionali. Il disturbo di incontinenza urinaria poteva essere riferito come: assente, lieve, moderato o severo. Pertanto l'efficacia della terapia sulla sintomatologia dell'incontinenza urinaria è stata così graduata: le donne che riferivano un cambiamento da "lieve/moderata/severa" ad "assente" sono state classificate come "guarite". Le donne che hanno riferito un cambiamento della loro incontinenza da "severa" a "moderata/lieve" sono state classificate come "migliorate". Le donne che invece non hanno sortito alcun beneficio dopo il trattamento, sono state classificate come "nessun cambiamento". Per contro, le pazienti che sono passate da incontinenza

“assente” a “lieve/moderata/severa” o da “lieve” a “moderata/severa” o da “moderata” a “severa” sono state classificate come “peggiorate”.

I sintomi determinati dall’atrofia vulvo-vaginale, quali la secchezza vaginale e la dispareunia sono stati classificati come segue: assente, moderata o severa ad ogni visita.

La visita ginecologica comprendeva una valutazione dell’atrofia vaginale e la misurazione del pH vaginale. Il grado di atrofia urogenitale, assente/moderato/severo, è stato da noi rilevato ad ogni visita considerando a occhio nudo il pallore della mucosa, la presenza di petecchie, la friabilità e la secchezza vaginale (no, sì) quali segni obiettivi di carenza estrogenica. Il pH vaginale è stato misurato con strisce reattive e campioni urinari del mitto intermedio sono stati raccolti all’inizio dello studio e dopo sei mesi di trattamento. La batteriuria era considerata significativa se vi erano  $10^5$  o più CFU (Unità Formanti Colonie) per millilitro.

La riduzione dello spessore dell’epitelio pavimentoso della portio è stato valutato e distinto in “presente” o “assente”. Abbiamo inoltre eseguito il test di Schiller in tutte le pazienti e rilevato a occhio nudo l’eventuale presenza di petecchie.

Prelievi per citologia vaginale e uretrale sono stati eseguiti durante l'esame colposcopico utilizzando il cytobrush e prelevando campioni dalle pareti vaginali laterali e dall'uretra distale, che venivano poi opportunamente fissati ed inviati all'Istituto di Anatomia Patologica per essere allestiti secondo la colorazione di Papanicolau. Gli effetti dell'estriolo sull'epitelio vaginale e uretrale sono stati poi calcolati considerando le medie dell'indice kariopicnotico (KPI), ossia la percentuale di cellule superficiali trovate rispetto alla popolazione totale di cellule squamose esaminate,<sup>32</sup> il quale rappresenta un indice cellulare attendibile della attività estrogenica.<sup>33</sup>

Abbiamo misurato il profilo pressorio uretrale e l'uretrocistometria all'inizio dello studio e dopo i sei mesi di terapia, in accordo con le linee guida della International Continence Society (ICS); l'apparecchio utilizzato per tali misurazioni era la PHOENIX Plus Videourodynamic della Albyn Medical LTD (Scotland). Le pressioni uretrale e intravesicale sono state rilevate con un catetere collegato ad un microtrasduttore a due vie (Albyn Medical LTD) mentre la paziente giace in posizione supina. Il riempimento della vescica si è ottenuto con l'infusione di soluzione salina alla velocità costante di 50 ml/min. Dopo aver ottenuto tre profili pressori uretrali simili abbiamo calcolato la media della pressione massima uretrale (MUP) e la media della

pressione di chiusura uretrale massima (MUCP). Il rapporto della pressione addominale trasmessa all'uretra (PTR), è stato calcolato secondo la formula  $a/b \times 100$ , dove  $a$  rappresenta l'incremento pressorio a livello uretrale e  $b$  è l'aumento di pressione intravesicale durante la tosse.

All'inizio dello studio ciascuna paziente ha ricevuto un diario sul quale le è stato chiesto di annotare l'insorgenza di eventuali effetti collaterali locali o sistemici. A distanza di sei mesi abbiamo esaminato questi diari per verificare l'adesione alla terapia.

Il comitato etico della nostra struttura ha approvato lo studio.

### *Analisi statistica*

Si verifica frequentemente che, in studi come il nostro, alcune pazienti non completino lo studio. Nonostante ciò, abbiamo comunque deciso di includere nell'analisi statistica anche i casi di "drop out". Infatti tutti i dati riguardanti le pazienti uscite dallo studio, sono stati inseriti come casi in cui si è avuto un peggioramento ovvero come casi



in cui, i sintomi considerati alla prima valutazione, sono rimasti invariati.

Tutti i dati sono stati inseriti in un database. L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando l' Anova one-way ed il  $\chi^2$  test. Tutti i risultati statisticamente significativi, si riferivano ai dati post-trattamento.

## **RISULTATI**

Le caratteristiche delle pazienti sono riassunte nella tab.1. Entrambi i gruppi esaminati, di trattamento e di controllo, sono risultati omogenei dal punto di vista delle caratteristiche antropometriche, numero di parti vaginali, durata della menopausa e dell'incontinenza urinaria. Le pazienti uscite dallo studio, che hanno interrotto il trattamento prima dei sei mesi stabiliti dal protocollo, sono state 9 nel gruppo I e 11 nel gruppo II. Tra tutte queste pazienti, 11 (5 pz nel gruppo I e 6 pz nel gruppo II) hanno interrotto la terapia per riferito disagio durante la somministrazione vaginale e 9 (4 pz nel gruppo I e 5 pz nel gruppo II) per aver avuto reazioni avverse come irritazione e/o bruciore vaginale.

Prima di iniziare la terapia, tutte le pazienti erano sintomatiche per uno o più delle variabili cliniche considerate. In particolare, nel gruppo I, ben 83 pazienti riferivano sintomi di incontinenza da sforzo di grado da lieve a moderato. Dopo 6 mesi di trattamento, 61/83 (73,49%) delle pazienti trattate, hanno riferito un miglioramento della loro incontinenza (43 sono divenute del tutto continenti e 18 hanno migliorato notevolmente), mentre solo 10/103 (9,71%) del gruppo di controllo hanno riferito un miglioramento significativo ( $P < 0.01$ ) (Tab. 2).

All'inizio dello studio tutte le 206 pazienti presentavano secchezza vaginale e sintomi di atrofia urogenitale, da moderata a severa; mentre riferivano dispareunia 75 pazienti nel gruppo di trattamento e 65 nel gruppo di controllo. Successivamente, all'esame clinico i segni e i sintomi di atrofia urogenitale, secchezza vaginale e dispareunia sono risultati significativamente migliorati nel gruppo di trattamento rispetto al gruppo di controllo (Tab. 2).

Precedentemente all'inizio della terapia, 52 donne (50,48%) hanno presentato una batteriuria significativa (E. Coli in tutti i casi) nel I gruppo, e 48 (46,60%) nel II gruppo (E. Coli in tutti i casi). Dopo trattamento, la quantità di batteri nelle urine permaneva significativa in

10 delle 52 pazienti del I gruppo (19,23%) e 21 delle 48 pazienti del II gruppo (43,75%) rispettivamente, ( $P < 0.001$ ) (Tab. 2).

Il pH vaginale medio di partenza era  $5,53 \pm 0,86$  per il gruppo di trattamento e  $5,36 \pm 0,74$  per il gruppo di trattamento. Dopo terapia, il pH vaginale era diminuito a  $4,34 \pm 0,76$  e  $4,62 \pm 0,81$  rispettivamente nei due gruppi ( $P < 0.05$ ) (Tab. 2).

In entrambi i gruppi è stato riscontrato sia un aumento del KPI sia un miglioramento dei parametri colposcopici epiteliali dell'uretra e della vagina, statisticamente significativi (Tab. 3).

Nei soggetti trattati con estriolo più riabilitazione, ci sono stati incrementi statisticamente significativi nei valori medi di MUP e MUCP, e un incremento significativo anche in termini di PTR, rispetto al gruppo trattato con solo estriolo (Tab. 4).

Per quanto riguarda invece le variabili urodinamiche, pur essendo state riscontrate delle modificazioni positive in entrambi i gruppi, non si è raggiunta comunque la significatività statistica.

Non sono state osservate reazioni avverse a livello sistemico.

## CONCLUSIONI

Solitamente le motivazioni principali che spingono le donne in menopausa a richiedere una terapia ormonale sostitutiva, sono i sintomi vasomotori e la dispareunia conseguente all'atrofia genitourinaria.

Una metanalisi condotta su 77 studi presenti in letteratura<sup>8</sup>, ha dimostrato come gli estrogeni (somministrati per via orale o per via vaginale e secondo vari regimi terapeutici) sono assai efficaci nel trattamento dell'atrofia urogenitale. In particolare la terapia locale a basso dosaggio, (sia con estradiolo che con estriolo) si è rivelata efficace quanto la terapia estrogenica sistemica nel trattamento dell'atrofia urogenitale della postmenopausa. L'efficacia dell'estriolo sull'epitelio vaginale ed uretrale è ben documentata in letteratura<sup>15,17,20</sup>.

Per quanto riguarda la terapia conservativa e la prevenzione dell'incontinenza urinaria da sforzo, lo standard è rappresentato dalle tecniche riabilitative che coinvolgono i muscoli del pavimento pelvico, associate o meno con l'utilizzo di coni vaginali, biofeedback e stimolazione elettrica funzionale<sup>27</sup>. Castro e coll. in uno studio di controllo, randomizzato, in singolo-cieco, hanno confrontato l'efficacia della chinesiterapia pelvi-perineale, della stimolazione elettrica, dei coni vaginali con l'assenza di trattamenti attivi in donne affette da SUI,

ed è risultato che tutte le tecniche di riabilitazione sono ugualmente efficaci nel migliorare tali sintomi rispetto alla mancanza di trattamento<sup>28</sup>. La riabilitazione del pavimento pelvico viene prescritta come trattamento di prima scelta per le donne con SUI, soprattutto in quelle pazienti che mostrano una risposta scarsa al Testing perineale o che mostrano inversione del comando<sup>30</sup>.

Ishiko e coll., in uno studio randomizzato, hanno studiato l'efficacia della combinazione della riabilitazione pelviperineale con estriolo sui sintomi da incontinenza da sforzo in postmenopausa versus la sola riabilitazione.

Un altro importante disturbo per molte donne in postmenopausa è dato dalle infezioni urinarie ricorrenti. Infatti durante la menopausa, la diminuita colonizzazione da parte dei lattobacilli, comporta un abbassamento del pH vaginale che insieme all'atrofia della mucosa determina una maggior frequenza di infezioni delle basse vie urinarie. L'utilizzo di estriolo intravaginale per 6 mesi ha determinato una significativa riduzione di casi di batteriuria ed un abbassamento del pH vaginale.

Molti autori hanno ben dimostrato l'efficacia della somministrazione locale di estriolo sui sintomi urogenitali<sup>11-15</sup>. Schar e

coll. Sugeriscono la terapia locale con estriolo come valida opzione di prima scelta nelle donne in postmenopausa con incontinenza urinaria<sup>35</sup>. In uno studio multicentrico condotto su 251 donne in postmenopausa, Lose e coll. hanno mostrato come la somministrazione vaginale di basse dosi di estradiolo e di estriolo sono ugualmente efficaci nell'alleviare i sintomi delle basse vie urinarie comparsi dopo la menopausa<sup>36</sup>.

Iosif e coll., in uno studio longitudinale, hanno riportato che il 75% di donne hanno riferito un significativo miglioramento della loro incontinenza da sforzo ed un significativo aumento del rapporto di pressione trasmessa a livello dell'uretra prossimale, dopo terapia vaginale con estriolo<sup>18</sup>.

Noi abbiamo anche già dimostrato come le pazienti trattate con estriolo vaginale, riferivano, in sede di valutazione clinica, un miglioramento della loro incontinenza dopo terapia estrogenica locale. Inoltre sono stati rilevati incrementi statisticamente significativi di alcuni parametri urodinamici, quali il MUP, il MUCP e il PTR rispetto ai soggetti del gruppo di controllo<sup>15</sup>.

In accordo con quanto affermato da molti autori, la terapia estrogenica locale è capace di alleviare i sintomi dell'incontinenza da sforzo stimolando la proliferazione cellulare, l'ispessimento della

mucosa uretrale e un maggiore apporto vascolare, che uno alla volta costituiscono un “fattore di maggior trofismo uretrale”<sup>18</sup>.

Secondo Bhatia il notevole aumento della pressione addominale trasmessa al terzo prossimale dell’uretra, deve essere considerata come una risposta clinica positiva<sup>37</sup>. Tale effetto cruciale, probabilmente, è dovuto a fattori extrauretrali come il miglioramento della funzionalità dei muscoli del pavimento pelvico<sup>38</sup>.

In sintesi, l’aumento del tono tissutale e della pressione uretrale insieme al miglioramento della pressione trasmessa all’uretra prossimale, giocano un ruolo importante nell’alleviare forme pure di incontinenza urinaria da sforzo.

Per quanto riguarda gli eventuali rischi della terapia estrogenica locale, l’estriolo non presenta i potenziali effetti avversi della terapia estrogenica per via sistemica<sup>18</sup>. Vari autori hanno definitivamente dimostrato che l’estriolo intravaginale non stimola la proliferazione dell’endometrio<sup>17</sup>. Iosif e coll.<sup>18</sup>, hanno sottoposto 48 pazienti a biopsia dell’endometrio dopo un trattamento di 8-10 anni con ovuli di estriolo e solo 7 di esse hanno mostrato un lieve cambiamento in senso proliferativo, il che dimostra come il rischio di reazioni avverse da estriolo sia del tutto insignificante.

Nel nostro caso, l'adesione delle pazienti testate è stata alta e quasi tutte hanno completato lo studio. Non abbiamo osservato effetti sistemici avversi al farmaco, gli unici effetti collaterali erano circoscritti e consistevano nel prurito o bruciore localizzati.

Possiamo così concludere che la terapia combinata con estriolo e riabilitazione (cinesiterapia e stimolazione elettrica funzionale) risulta estremamente efficace nel ridurre l'atrofia urogenitale e le infezioni urinarie, così come è altresì efficace nel ridurre i sintomi e i segni dell'incontinenza urinaria da sforzo; possiamo inoltre affermare che si tratta di un trattamento sicuro e ben tollerato dalle pazienti.

Invero, noi riteniamo che la terapia combinata debba essere considerata come il trattamento di prima scelta per l'incontinenza urinaria nelle donne in postmenopausa, in quanto i risultati sono buoni, non ci sono effetti collaterali e non è compromessa l'eventualità di un'opzione chirurgica.



---

## BIBLIOGRAFIA

- <sup>1</sup> Robinson D, Cardozo L 2003 Urogenital effects of hormone therapy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* Vol. 17, No. 1, pp 91-104.
- <sup>2</sup> Batra SC & Fossil CS, 1983. Female uretra, a target a target for oestrogen action. *Journal for urology* 129:418-420.
- <sup>3</sup> Batra SC & Iosif LS, 1987. Progesterone receptors in the female urinary tract. *Journal for urology* 138:130-134.
- <sup>4</sup> Utian W. Menopause. In: Loue S, Sajatovic M, eds. *Encyclopedia of Women's Health*. New York : Kluwer Academic, 2004.
- <sup>5</sup> Archer DF, 2010. Efficacy and tolerability of local estrogen therapy for urogenital atrophy. *Menopause*. Vol 17, No. 1, pp 194-203
- <sup>6</sup> Graziottin A, Leiblum SR, 2005. Biological and psychosocial pathophysiology of female sexual dysfunction during the menopausal transition. *J Sex Med* ;2:133-145
- <sup>7</sup> Greendale GS, Judd HL, 1993. The Menopause: health implications and clinical management. *J Am Geriatr Soc* 41: 426-36
- <sup>8</sup> Cardozo L, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Birgenson L, 1998. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the hormones and urogenital therapy committee. *Obstet Gynecol* 92:722-7.
- <sup>9</sup> Barlow DH, Samsioe G, van Geelen JH, 1997. A study of European women's experience of the problems of urogenital ageing and its management. *Maturitas* 27:239-47.
- <sup>10</sup> Samsioe G, 1998. Urogenital aging. A hidden problem. *Am J Obstet Gynecol* 178: S245-9.
- <sup>11</sup> Samsioe G, Jansson I, Mellstrom D, Svanborg A, 1985. Occurrence, nature and treatment of urinary incontinence in a 70-years-old female population. *Maturitas* 7:335-42.

- 
- <sup>12</sup> Nilsson K, Heimer G, 1992. Low-dose oestradiol in the treatment of urogenital oestrogen deficiency: a pharmacokinetic and pharmacodynamic study. *Maturitas* 15:121-7.
- <sup>13</sup> Smith P, Heimer G, Lindskog M, Ulmsten U, 1993. Oestradiol-releasing vaginal ring for treatment of postmenopausal urogenital atrophy. *Maturitas* 16:145-54.
- <sup>14</sup> Fantl JA, Cardozo L, McClish DK, 1994. Estrogen therapy in the management of urinary incontinence in postmenopausal women: a meta-analysis. First report of the hormones and urogenital therapy committee. *Obstet Gynecol* 83: 12-8.
- <sup>15</sup> Dessole S, Rubattu G, Ambrosiani G, Gallo O, Capobianco G, Cerchi PL, Marci R, Cosmi E, 2004. Efficacy of low-dose intravaginal estriol on urogenital aging in postmenopausal women. *Menopause* 11: 49-56.
- <sup>16</sup> Esposito G (1991) Estriol: a weak estrogen or a different hormone? *Gynecol Endocrinol* 5: 131-53.
- <sup>17</sup> Heimer GM, Englund DE (1992) Effects of vaginally-administered oestriol on postmenopausal urogenital disorders: a cytochemical study. *Maturitas* 14: 171-9.
- <sup>18</sup> Iosif CS (1992) Effects of protracted administration of estriol on the lower genital urinary tract in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet* 251: 115-20.
- <sup>19</sup> Foidart JM, Vervliet J, Buytaert P (1991) Efficacy of sustained-release vaginal oestriol in alleviating urogenital and systemic climacteric complaints. *Maturitas* 13: 99-107.
- <sup>20</sup> Van der Linden MC, Gerretsen G, Brandhorst MS, Ooms EC, Kremer CM, Doesburg WH (1993) The effect of estriol on the cytology of urethra and vagina in postmenopausal women with genito-urinary symptoms. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 51: 29-33.
- <sup>21</sup> Henriksson L, Stjernquist M, Boquist L, Alander U, Selinus I (1994) A comparative multicenter study of the effects of continuous low-dose estradiol released from a new vaginal ring versus estriol vaginal pessaries in postmenopausal women with symptoms and signs of urogenital atrophy. *Am J Obstet Gynecol* 171: 624-32.
- <sup>22</sup> Bottiglione F, Volpe A, Esposito G, Aloysio DD (1995) Transvaginal estriol administration in postmenopausal women: a double blind comparative study of two different doses. *Maturitas* 22: 227-32.
- <sup>23</sup> Barentsen R, van de Weijer PH, Schram JH (1997) Continuous low dose estradiol released from a vaginal ring versus estriol vaginal cream for urogenital atrophy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 71: 73-80.

- 
- <sup>24</sup> Dugal R, Hesla K, Sordal T, Aase KH, Lilleidet O, Wickstrom E (2000) Comparison of usefulness of estradiol vaginal tablets and estriol vagitories for treatment of vaginal atrophy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 79: 293-7.
- <sup>25</sup> Kanne B, Jenny J (1991) Local administration of low-dose estriol and vital *Lactobacillus acidophilus* in postmenopause. *Gynakol Rundsch* 31: 7-13.
- <sup>26</sup> Raz R, Stamm WE (1993) A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 329: 753-6.
- <sup>27</sup> Berghmans LCM, Hendrikis HJM, Bo K, Hay-Smith EJ, de Bies RA, van Waalwijk, van Doorn ESC (1998) Conservative treatment of stress urinary incontinence in women: a systematic review of randomized clinical trials. *Br J Urol* 82: 181-189.
- <sup>28</sup> Castro RA, Arruda RM, Zanetti MRD, Santos PD, Sartori MGF, Girao MJBC (2008) Single-blind, randomized, controlled trial of pelvic floor muscle training, electrical stimulation, vaginal cones, and no active treatment in the management of stress urinary incontinence. *Clinics* 63: 465-472.
- <sup>29</sup> Dmochowski RR, Miklos JR, Norton PA, Zinner NR, Yalcin I, Bump RC (2004) Duloxetine urinary incontinence study group. Duloxetine versus placebo for the treatment of North American women with stress urinary incontinence. *J Urol* 170: 1259-63.
- <sup>30</sup> Leriche B, Conquy S (2010) Guidelines for rehabilitation management of non-neurological urinary incontinence in women. *Prog Urol* 20: S104-S108
- <sup>31</sup> Shumaker SA, Woman JF, Uebersax JS, McClish D, Fantl JA (1994) Health-related quality-of-life measures for women with urinary incontinence-The incontinence impact questionnaire and the urogenital distress inventory. *Qual Life Res* 3: 291-306.
- <sup>32</sup> Mishell DR (1987) *Menopause: Physiology and Pharmacology*. Chicago: Yearbook Medical Publisher.
- <sup>33</sup> Wied GL, Bibbo M (1975) Evaluation of endocrinologic condition by exfoliative cytology. In: Gold JJ, editor, *Textbook of gynaecologic endocrinology*. New York: Harper and Row, 117-55.
- <sup>34</sup> Ishiko O, Hirai K, Sumi T, Tatsuta I, Ogita S (2001) Hormone replacement therapy plus pelvic floor muscle exercise for postmenopausal stress incontinence. A randomized, controlled trial. *J Reprod Med* 46: 213-220.
- <sup>35</sup> Schar G, Kochli OR, Fritz M, Heller U (1995) Effect of vaginal estrogen therapy on urinary incontinence in postmenopause. *Zentralbl Gynakol* 117: 77-80.

---

<sup>36</sup> Lose G, Englev E (2000) Oestradiol-releasing vaginal ring versus oestriol vaginal pessaries in the treatment of bothersome lower urinary tract symptoms. BJOG 107: 1029-34.

<sup>37</sup> Bhatia NN, Bergman A, Karram MM (1989) Effects of estrogen on urethral function in women with urinary incontinence. Am J Obstet Gynecol 160: 176-81.

<sup>38</sup> Hilton P, Stanton SL (1983) The use of intravaginal estrogen cream in genuine stress incontinence. Br J Obstet Gynaecol 90: 940-4.

---

**Tabella 1.** Caratteristiche delle pazienti.

	<b>Gruppo I</b>	<b>Gruppo II</b>
	(n = 103)	(n = 103)
Età (anni)	58.23 ± 3.41	57.35 ± 5.42
Altezza (cm)	162.43 ± 5.38	161.46 ± 7.91
Peso (kg)	62.13 ± 7.3	64.14 ± 8.4
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	20.72 ± 3.51	21.53 ± 4.22
Razza (bianco)	98%	99%
Parità	1.7 ± 1.8	1.8 ± 1.2
Durata della menopausa (anni)	6.4 ± 4.2	6.8 ± 5.2
Durata dei sintomi di incontinenza urinaria (anni)	5.8 ± 3.4	5.6 ± 4.1
Durata dei sintomi di atrofia urogenitale (anni)	4.7 ± 4.1	4.9 ± 4.3

---

**Tabella 2.** Modificazioni cliniche indotte dalla terapia con estrogeni e dalla riabilitazione del pavimento pelvico.

Variabili cliniche	Gruppo I (No = 103)		Gruppo II (No = 103)		P
	Prima del trattamento	Dopo il trattamento	Prima del trattamento	Dopo il trattamento	
Sintomi soggettivi di SUI					
	83/103	22/103	103/103	93/103	<0.01*
Secchezza vaginale	103/103	32/103	103/103	82/103	<0.01*
Dispareunia	75/103	15/103	65/103	57/103	<0.001*
Atrofia urogenitale	103/103	25/103	103/103	37/103	<0.01*
Batteriuria	52/103	10/103	48/103	21/103	<0.001*
pH vaginale	5.53 ± 0.86	4.34 ± 0.76	5.36 ± 0.74	4.62 ± 0.81	<0.05†

SUI (Incontinenza urinaria da stress) \* $\chi^2$  test; †Anova one way

**Tabella 3.** Aspetti colposcopici e citologici prima e dopo 6 mesi di trattamento.

Aspetti colposcopici e citologici	<b>Gruppo I</b> (No = 103)		<b>Gruppo II</b> (No = 103)		P
	Prima del trattamento	Dopo il trattamento	Prima del trattamento	Dopo il trattamento	
Riduzione spessore epitelio portio	103/103	31/103	103/103	35/103	<0.01*
Positività Schiller's test	0/103	99/103	0/103	89/103	<0.01*
Petecchie	81/103	10/103	75/103	15/103	<0.01*
KPI dell'epitelio vaginale	10.37 ± 1.54	27.65 ± 2.63	10.61 ± 1.73	25.37 ± 1.62	<0.01†
KPI dell'epitelio uretrale	6.44 ± 1.57	16.37 ± 1.44	5.32 ± 0.64	15.12 ± 0.53	<0.01†

\* $\chi^2$  test; †Anova one way; KPI = karyopyknotic index

**Tabella 4.** Variabili urodinamiche prima e dopo 6 mesi di trattamento (media  $\pm$  SD).

Variabili urodinamiche	<b>Gruppo I</b> (No = 103)		<b>Gruppo II</b> (No = 103)		P <sup>†</sup>
	Prima del trattamento	Dopo il trattamento	Prima del trattamento	Dopo il trattamento	
MUP (cm H <sub>2</sub> O)	49.71 $\pm$ 7.18	72.25 $\pm$ 7.26	51.25 $\pm$ 5.41	52.37 $\pm$ 5.51	<0.05
MCUP (cm H <sub>2</sub> O)	46.35 $\pm$ 6.20	66.72 $\pm$ 7.31	45.66 $\pm$ 5.73	46.52 $\pm$ 5.62	<0.05
PTR (%)	71.62 $\pm$ 9.43	87.72 $\pm$ 9.55	69.71 $\pm$ 9.12	75.63 $\pm$ 9.11	<0.05

†Anova one way, MUP = Pressione massima uretrale; MCUP = Pressione massima di chiusura uretrale; PTR = Rapporto di trasmissione della pressione.



**Tabella 5.** Variabili urodinamiche (uretrocistometria) prima e dopo 6 mesi di trattamento.

Variabili urodinamiche	Group I (No = 103)		Group II (No = 103)		P†
	Prima del trattamento	Dopo il trattamento	Prima del trattamento	Dopo il trattamento	
Primo stimolo (ml)	158.53 ± 18.30	163.34 ± 19.35	151.12 ± 16.38	153.26 ± 16.23	NS
Stimolo urinario normale (ml)	169.61 ± 18.48	180.81 ± 19.87	167.43 ± 17.83	171.25 ± 15.63	NS
Stimolo urinario che non può essere postposto (ml)	358.21 ± 18.31	369.29 ± 21.29	353.69 ± 22.63	361.65 ± 22.45	NS
Capacità vescicale (ml)	427.23 ± 42.32	437.28 ± 41.31	428.35 ± 40.13	431.32 ± 42.21	NS

†Anova one way