

Irrigazioni vaginali sulfuree e atrofia vulvo-vaginale nel climaterio: studio pilota su efficacia e sicurezza

M. Costantino^{1,2}, V. Conti¹, M.B. Marongiu², G. Napolano², A. Filippelli^{1,2}

¹Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria "Scuola Medica Salernitana", Università degli Studi di Salerno, Italia

²Associazione non profit F.I.R.S.Thermae (Formazione Interdisciplinare, Ricerche e Scienze Termali) in Anagrafe Nazionale di Ricerche del MiUR

Riassunto

Obiettivo. L'atrofia vulvo-vaginale, più o meno accentuata, è una condizione tipica del climaterio dovuta al calo o cessata produzione degli estrogeni e ad una naturale involuzione dei tessuti uro-genitali. Essa oltre ad indurre un aumento della frequenza di cistiti ricorrenti, può essere causa di secchezza vulvo-vaginale, prurito, bruciore, leucorrea e dispareunia. Tali disturbi, a cui spesso si associa uno stato depressivo, se non trattati tendono a peggiorare fino a cronicizzarsi interferendo notevolmente sulla qualità di vita della donna. In tale ambito si può inserire la terapia termale, nello specifico la metodica applicativa termale irrigatoria vaginale, che utilizza a scopo preventivo e terapeutico le acque minerali. Sulla base di tali considerazioni ed essendo insufficienti i dati di letteratura, il nostro studio pilota clinico-epidemiologico a singolo braccio ha valutato, in donne sofferenti di atrofia vulvo-vaginale, la sicurezza e gli effetti di un ciclo termale irrigatorio vaginale sul quadro sintomatologico che caratterizza tale condizione e sul disagio psicologico depressivo che molto spesso si osserva in questi soggetti.

Pazienti e Metodi. Lo studio è stato condotto su un campione di 24 donne, di età media pari a 57 anni $\pm$ 11, con range di età tra i 42-81 anni, sofferenti di atrofia vulvo-vaginale e pertanto sottoposte, per 12 giorni consecutivi, a trattamento irrigatorio vaginale con acqua minerale sulfurea delle Terme di Telese S.p.A. (Benevento-Italia). All'inizio e alla fine del ciclo curativo termale considerato è stato valutato: il quadro sintomatologico tipico mediante scala VAS (*Visual Analogic Scale*); l'impatto sullo stato depressivo eventualmente presente nei soggetti esaminati mediante l'utilizzo del questionario S.D.S Zung (*Self-Rating Depression Scale*).

Risultati. Alla fine del ciclo termale irrigatorio vaginale sulfureo i valori medi $\pm$ DS rilevati hanno evidenziato, rispetto al basale, un significativo ($p<0,05$) miglioramento del quadro sintomatologico considerato con riduzione pari all'88% per la leucorrea, al 79% per il prurito vulvare, al 71% per il bruciore vaginale, al 65% per la secchezza vaginale. Ciò di riflesso ha comportato anche un significativo ($p<0,05$) miglioramento dello stato depressivo come mostrato dal questionario S.D.S.Zung-test.

Conclusioni. I dati di questo studio pilota clinico-epidemiologico evidenziano che il ciclo termale irrigatorio vaginale sulfureo può costituire un utile presidio terapeutico nel trattamento dell'atrofia vulvo-vaginale a vantaggio del miglioramento della qualità di vita sociale e di relazione della donna. *Clin Ter 2017; 168(5):e300-306. doi: 10.7417/CT.2017.2025*

Parole chiave: atrofia vulvo-vaginale, irrigazione vaginale, acqua minerale sulfurea, depressione

Abstract

Sulphurous vaginal douching and vulvovaginal atrophy

Objectives. During climacteric the reduction or interruption of estrogenic stimulus determines a gradual atrophy of the tissues of the urogenital tract. Vulvovaginal atrophy can be cause of dryness, itch, burning, and dyspareunia. Vulvovaginal atrophy is associated also with depression. Hence the importance of an appropriate treatment of the vulvovaginal atrophy. Between therapeutic options we can add, particularly for women who suffer only from vaginal symptoms, the spa therapy that uses mineral waters with benefic effects on vaginal tissue wellness and health. On the basis of considerations described above and on the insufficient literature data, the objective of our single-arm pilot study has been to evaluate, in women suffering from vulvovaginal atrophy, the effects and safety of a vaginal douching cycle with sulphurous mineral water and impact on depression disorder frequently observed.

Patients and Methods. The study was conducted on 24 women affected by vulvovaginal atrophy; mean age: 57 $\pm$ 11 years; age range: 42-81 years. The subjects were treated, for 2 weeks, with sulphurous vaginal douching from Terme di Telese S.p.A. (Benevento-Italy). At the beginning and at the end of the SPA treatment the following symptoms were evaluated: dryness, burning, itch, dyspareunia and leucorrhoea (using VAS scale); the impact on psychological distress (using S.D.S. Zung-test).

Results. At the end of the spa treatment, the mean values $\pm$ SD, compared to baseline, have showed a significant ($p<0.05$) reduction in leucorrhoea (-88%), in vulvar itch (-79%), in vaginal burning (-71%), in vaginal dryness (-65%) with an improvement of psychological distress as demonstrated by S.D.S. Zung-test.

Conclusions. The data of this single-arm pilot clinical trial show that the sulphurous vaginal douching cycle can be considered very useful in women suffering from vulvovaginal atrophy with improving of the quality of life and social relationship. *Clin Ter 2017; 168(5):e300-306. doi: 10.7417/CT.2017.2025*

Key words: vulvovaginal atrophy, vaginal douching, sulphurous mineral water, psychological distress

Corrispondenza: Prof.ssa Dr.ssa Maria Costantino, MD, PhD, Assoc. senza fini di lucro F.I.R.S.Thermae, Via Marziale, 21, 80070 Bacoli (NA) Italia. Tel. 3388260800 /Fax 1786070323. E-mail: mariacostantino@firsthermae.org; mcostantino@unisa.it

Introduzione

Durante la fase che precede e segue la transizione dalla fase riproduttiva a quella non riproduttiva, definita dell'O.M.S. *Climaterio*, la riduzione oppure il venir meno dello stimolo estrogenico induce una serie di mutamenti trofici, metabolici, sessuali e psicologici che vanno ad incidere in maniera fortemente negativa sulla qualità di vita della donna (1,2) anche a distanza di vari anni dalla fase post-menopausale.

Si osserva infatti una progressiva atrofia dei tessuti del tratto uro-genitale che diventano più fragili e più sensibili a vari tipi di insulti (infettivi, traumatici etc.) (3-6). La vulva va incontro a perdita del tessuto sottocutaneo e assottigliamento della cute che diventa disidratata e meno elastica; la vagina si riduce di dimensioni, perde elasticità, le cellule si impoveriscono di glicogeno, il pH vaginale tende ad elevarsi. Tali modificazioni vanno ad alterare l'equilibrio dell'ecosistema vaginale con diminuzione dei lattobacilli di Doderlein, flora batterica che protegge la donna dalle infezioni mediante la produzione di ac. Lattico e mantenimento del giusto grado di pH, di conseguenza in tale periodo si ha una maggiore predisposizione alle vaginiti (vaginite atrofica).

La carenza di estrogeni, generando alterazioni atrofiche anche a livello dell'uretra e della vescica, favorisce l'insorgenza di cistiti ricorrenti e incontinenza urinaria (7).

Pertanto attualmente si parla di sindrome genito-urinaria della menopausa poiché si dà importanza non solo alle modificazioni atrofiche del tessuto vulvo-vaginale ma anche a tutti i disturbi della sfera pelvica che possono associarsi alla carenza estrogenica.

L'atrofia vulvo-vaginale, oltre ad indurre un aumento della frequenza di cistiti ricorrenti, può essere causa di secchezza vulvo-vaginale, irritazione, prurito e bruciore; sintomi questi che possono manifestarsi anche sottoforma di un rapporto sessuale fastidioso o doloroso (dispareunia).

All'atrofia vulvo-vaginale frequentemente si associa (2,8,9) la comparsa: di *vampate di calore* seguite da sudorazioni; di *variazioni del peso corporeo*; di una *diminuzione della capacità di concentrazione e di memoria*; di *difficoltà ad addormentarsi*; di una *riduzione della massa ossea* che è all'origine dell'osteoporosi; di *disturbi dell'umore* che vanno dalla depressione all'ansia, al nervosismo e irritabilità per modificazioni del sistema serotoninergico e, in parte, dopaminergico e noradrenergico, indotte dalla carenza di ormoni sessuali. Dati recenti evidenziano anche un aumento della pressione arteriosa rispetto alle donne fertili (2).

A differenza delle vampate e sudorazioni, che tendono in genere a risolversi da sole nel tempo, i disturbi legati all'atrofia vulvo-vaginale, che possono caratterizzare le fasi pre-peri e post-menopausali del climaterio, non solo non sono transitori ma non si autorisolvono e se non trattati questi tendono a peggiorare col passare degli anni interferendo con la funzione sessuale, con le attività giornaliere e con la qualità di vita. Uno studio europeo su larga scala ha evidenziato che il benessere mentale e sessuale così come la sintomatologia di fastidio vaginale, interferisce con l'autostima e la gioia di vivere (3,10). Pertanto l'impatto dell'atrofia vulvo-vaginale sulla qualità di vita generale e sessuale della donna non può essere sottovalutato così come non vanno sottovalutati i disturbi dell'umore. Varie ricerche dimostrano che durante

la menopausa le donne sono a maggior rischio di sintomi depressivi allo stesso modo di altri periodi tipici della loro vita, come la fase pre-mestruale e l'immediato post-partum (11); si è infatti evidenziato come lo stato ipoestrogenico post-menopausale aumenti la vulnerabilità alla depressione e riduca la risposta agli antidepressivi (12-14).

Da qui l'importanza di un idoneo trattamento dell'atrofia vulvo-vaginale per evitarne la cronicizzazione, per alleviare i fastidiosi sintomi vaginali (secchezza vaginale, prurito vulvare, dispareunia etc.) e per diminuire l'incidenza di infezioni del tratto urinario (3).

Attualmente le opzioni terapeutiche disponibili per il trattamento dell'atrofia vulvo-vaginale possono essere di **tipo non ormonale** oppure di **tipo ormonale**.

I trattamenti di *tipo non ormonale* (1,3) comprendono l'uso di lubrificanti che spesso forniscono soltanto un temporaneo sollievo; di sostanze idratanti la cui efficacia è legata alle proprietà tampone con conseguente diminuzione del pH vaginale; di fitoestrogeni come isoflavoni della soia e del trifoglio rosso, in tal caso però poiché non esistono dati sulla sicurezza di questi preparati bisogna essere cauti nel raccomandarli nelle donne con tumori ormono-sensibili. Le vitamine E e D sono le uniche vitamine che attualmente gli studi indicano avere qualche effetto nell'aumentare la lubrificazione vaginale (Vit. E) e nel regolare l'epitelio squamoso stratificato vaginale (Vit. D).

Le opzioni terapeutiche non ormonali sono indicate soprattutto nelle donne che desiderano evitare l'assunzione di terapia ormonale o in donne ad alto rischio con una storia di patologie maligne sensibili agli ormoni come il tumore della mammella o il tumore dell'endometrio.

I trattamenti di *tipo ormonale* per via sistemica (compresse, cerotti) e topica (creme, ovuli), mediante l'utilizzo di estrogeni, ripristinano il normale pH vaginale, ispessiscono e rivascularizzano l'epitelio e aumentano la lubrificazione vaginale. Alcuni studi (15) comunque hanno evidenziato che il 10-25% delle donne che assumono una terapia ormonale sistemica continuano a lamentare sintomi dovuti all'atrofia vulvo-vaginale. Se a ciò si aggiunge il timore sulla sicurezza della terapia ormonale sistemica orale/transdermica si comprende perché in genere questo tipo di terapia non viene raccomandata nelle donne che soffrono solo di sintomi vaginali (16).

Infatti anche se la terapia con estrogeni per via sistemica cura l'atrofia vulvo-vaginale, la terapia estrogenica vaginale locale è da preferire quando la terapia sistemica non è necessaria, proprio perché la terapia locale evita la maggior parte degli eventi avversi sistemici ed è probabilmente anche più efficace per i problemi vaginali.

A questi presidi terapeutici possiamo aggiungere, in particolare nelle donne che lamentano solo sintomi vaginali, anche la terapia termale che utilizza acque minerali i cui principi attivi possono essere considerati validi alleati del benessere e della salute dei tessuti vaginali. Infatti tra le patologie ginecologiche trattabili in ambito termale troviamo la vulvovaginite atrofica, oltre che le cronicizzazioni di patologie acute come vulviti, annessiti, endometriti etc. (17,18).

L'efficacia della terapia termale si basa su diverse osservazioni, peraltro non numerose, che evidenziano come le acque minerali possono determinare nell'organismo

trattato risposte estrogeno-simili, oppure espletare azione antiinfiammatoria, trofica ed antiedemigena (17-23).

Danesino e coll. (20) ad esempio hanno mostrato che un ciclo irrigatorio vaginale con acqua minerale arsenicale-ferruginosa per le sue attività antiinfiammatorie, decongestionanti ed antimicrobiche può favorire il mantenimento di un adeguato trofismo delle mucose genitali in pre e post-menopausa.

E' stato pure dimostrato un significativo miglioramento della disfunzione ovarica ipotalamo-ipofisi in donne in premenopausa dopo trattamento termale salso-bromo-iodico (24).

L'azione delle acque minerali sulfuree sulle patologie vaginali micotiche, soprattutto se cronicizzate, si esplica fondamentalmente attraverso due meccanismi: un'azione diretta sulle strutture del patogeno, ed un'azione indiretta mediante coagulazione delle secrezioni e delle strutture epiteliali superficiali con successiva eliminazione delle stesse. In tal modo viene favorita la riduzione della carica batterica e si ottiene un'ottimizzazione del microambiente vaginale (25).

Partendo dalle considerazioni descritte sopra e dagli insufficienti dati di letteratura è stato elaborato il presente studio pilota clinico-epidemiologico il cui principale obiettivo è stato quello di valutare, in donne sofferenti di atrofia vulvo-vaginale, la sicurezza e gli effetti di un ciclo irrigatorio vaginale con acqua minerale sulfurea sul quadro sintomatologico, che caratterizza tale condizione, e sul disagio psicologico depressivo che molto spesso si osserva in questi soggetti.

Pazienti e Metodi

Per effettuare il presente studio pilota clinico-epidemiologico a singolo braccio è stato reclutato un campione costituito da 24 soggetti di sesso femminile, di età compresa tra i 42-81 anni, con età media pari a 57 anni $\pm$ 11, sofferenti di atrofia vulvo-vaginale, le cui caratteristiche descrittive sono riportate in Tabella 1.

Le pazienti del campione esaminato, dopo controllo medico e previo consenso informato, sono state sottoposte ad un ciclo di irrigazioni vaginali con acqua minerale sulfurea bicarbonato-calcica-magnesiaca (grado solfidrometrico=13,1mg/L; ione bicarbonato=1.015mg/L; ione calcio=499mg/L; ione magnesio=83,8mg/L) effervescente naturale delle Terme di Telese S.p.A. (Benevento, Italia). È questa una metodica crenoterapica che consente di far pervenire l'acqua minerale ed i gas termali, in essa disciolti, a diretto contatto delle superfici mucose mediante l'uso di una cannula sterile monouso a più fori collegata ad un dispositivo che consente di regolare temperatura e pressione dell'acqua minerale erogata. Il ciclo termale comprendeva 12 sedute irrigatorie vaginali eseguite al ritmo di una al giorno intervallate da un giorno di riposo, in genere a metà cura, per ovviare alla crisi termale. La quantità di acqua minerale erogata durante ogni seduta era di 2-5 litri a temperatura costante di 37°C e alla pressione di 0,2 atm. nell'arco di tempo di 10 minuti.

In ogni paziente tenuta sotto osservazione sono stati considerati i seguenti parametri:

Tabella 1. Caratteristiche descrittive del gruppo di pazienti di sesso femminile, in trattamento termale irrigatorio vaginale con acqua minerale sulfurea, selezionato per lo studio.

	GRUPPO PAZIENTI n=24
ETA' (anni)	
Media $\pm$ DS	57 $\pm$ 11
Mediana	56
Minimo	42
Massimo	81
h (altezza espressa in m)	
Media $\pm$ DS	1,6 $\pm$ 0,1
peso (espresso in Kg)	
Media $\pm$ DS	69 $\pm$ 13
I.M.C. (indice di massa corporea) [peso in Kg / (h in m)²]	
Media $\pm$ DS	27 $\pm$ 7

- Prima dell'effettuazione del ciclo termale irrigatorio vaginale sulfureo in ogni paziente arruolata è stato analizzato il Pap-test per escludere la presenza di patologie neoplastiche che controindicano il trattamento termale (17,18).
- Nel corso del trattamento termale irrigatorio vaginale sulfureo è stata valutata l'EVENTUALE COMPARSA DI EVENTI INDESIDERATI e/o di EVENTI AVVERSI.
- Pre e post-trattamento termale irrigatorio vaginale sulfureo è stata valutata la seguente SINTOMATOLOGIA: *secchezza vaginale, prurito vulvare, bruciore vaginale, algia pelvica, dispareunia, leucorrea*. La quantizzazione dei dati è stata effettuata mediante VAS-score (Visual Analogic Scale) (26): è questa una barra etichettata su cui la paziente indica l'intensità del sintomo percepito utilizzando un punteggio variabile tra 0 (totale assenza del sintomo considerato) e 10 (peggiore intensità del sintomo immaginabile dal paziente) con score da 0 a 3 (dove 0=sintomo assente; 1=presenza di sintomo con intensità lieve; 2=presenza di sintomo con intensità moderata; 3=presenza di sintomo con intensità forte).
- Pre e post-trattamento termale irrigatorio vaginale sulfureo è stato valutato il DISAGIO PSICOLOGICO dei soggetti tenuti sotto osservazione mediante somministrazione del questionario di autovalutazione: *Self-Rating Depression Scale* (S.D.S. Zung-test) che consente di effettuare, usando una batteria di 20 item, uno screening dello stato depressivo dei soggetti esaminati (27-29). Il riferimento temporale per ogni risposta dei quesiti era la settimana precedente la sua compilazione. Ogni item è valutato su una scala a 4 punti (da 1 a 4). Il punteggio totale della scala varia tra 20 ed 80. I valori bassi corrispondono ad una condizione di normalità (punteggio inferiore o uguale a 20), quelli alti a condizione di stato depressivo di gravità crescente (range 21-31=stato depressivo di entità bassa; range 32-43=stato depressivo di entità medio-bassa; range 44-55=stato depressivo

di entità media; range 56-67=stato depressivo di entità medio-alta; range 68-80=stato depressivo di entità elevata). Tale scala, somministrata pre e post-trattamento, risulta molto utile per valutare le modificazioni della sintomatologia depressiva sotto trattamento e dunque l'efficacia stessa della terapia effettuata.

- e) VALUTAZIONE GLOBALE DEGLI ESITI DEL TRATTAMENTO TERMAL, OGGETTO DELLO STUDIO, DA PARTE DEL MEDICO mediante l'utilizzo di una scala a 4 punti (*Ottimo*=tutti i sintomi sono scomparsi; *Buono*=miglioramento significativo del quadro ma alcuni sintomi persistono con lieve intensità; *Sufficiente*=miglioramento moderato, persistono sintomi con intensità moderata; *Scarso*=i sintomi persistono e la loro intensità va da moderata a grave) (30).

Analisi statistica

Le caratteristiche generali della popolazione inclusa nello studio sono state analizzate mediante tecniche descrittive. In tutte le valutazioni effettuate i risultati sono stati espressi come media aritmetica±deviazione standard (DS). Per l'analisi statistica dei dati è stato utilizzato il *Wilcoxon test* (31,32). Valori di $p<0,05$ sono stati considerati statisticamente significativi.

Risultati

Pap-test

L'esame citologico o Pap-test è risultato negativo in tutti i soggetti esaminati alla visita di arruolamento.

Eventi Indesiderati e/o Eventi Avversi

È stata osservata un'ottima tollerabilità locale e sistemica del trattamento irrigatorio vaginale termale sulfureo considerato.

Quadro Sintomatologico considerato

L'analisi della percentuale di incidenza dei sintomi considerati ha mostrato pre-trattamento la presenza di secchezza vaginale nell'88% dei casi, presenza dei sintomi prurito vulvare e bruciore vaginale nel 67% delle donne, presenza di algia pelvica nel 21% delle pazienti, presenza di dispareunia e leucorrea nel 42% dei casi. Post-trattamento per tutti i sintomi considerati si è osservata una riduzione della percentuale di presenza (Tab.2).

Confrontando i valori medi±DS ottenuti a fine ciclo con quelli rilevati prima di iniziare il trattamento termale irrigatorio vaginale sulfureo (valori basali) si è osservato una riduzione di tutti i sintomi considerati, quando presenti (Tab.3). Tale riduzione è risultata statisticamente significativa per i sintomi: secchezza vaginale ($1,7\pm0,8\rightarrow0,6\pm0,8$ $p<0,020$), prurito vulvare ($1,4\pm0,7\rightarrow0,3\pm0,6$ $p<0,022$), bruciore vaginale ($1,4\pm0,7\rightarrow0,4\pm0,6$ $p<0,022$) e leucorrea ($1,6\pm0,7\rightarrow0,2\pm0,3$ $p<0,020$) (Tab.3); mentre per la dispareunia ($2,0\pm0,9\rightarrow1,4\pm1,1$ $p<0,062$) non è stata rilevata significatività statistica e riguardo l'algia pelvica ($1,0\pm0\rightarrow0,2\pm0,4$) la ridotta numerosità del campione non ha consentito l'analisi statistica (Tab.3). Inoltre si evidenzia che pre-trattamento là dove il sintomo risultava con score VAS pari a 0 (ossia assenza del sintomo) tale rimaneva anche post-trattamento.

Tabella 2. Distribuzione della percentuale di presenza dei sintomi considerati nelle donne afferenti allo studio, sofferenti di atrofia vulvo-vaginale e sottoposte a ciclo termale irrigatorio vaginale sulfureo (n=24).

Sintomo	Incidenza % Pre-cura	Incidenza % Post-cura	% di riduzione
Secchezza Vaginale	88%	42%	-52%
Prurito vulvare	67%	17%	-75%
Bruciore vaginale	67%	33%	-51%
Algia pelvica	21%	4%	-81%
Dispareunia	42%	33%	-21%
Leucorrea	42%	8%	-81%

Self-Rating Depression Scale (S.D.S. Zung-test)

L'analisi dei risultati globali S.D.S. Zung-test ha evidenziato, pre-trattamento termale irrigatorio vaginale sulfureo, la presenza di uno stato depressivo nel 100% delle pazienti esaminate con un punteggio totale medio corrispondente ad una sintomatologia depressiva di entità medio-bassa (punteggio totale medio S.D.S. Zung= 36 ± 8) che a fine ciclo termale versus basale mostrava una significativa ($p<0,022$) riduzione (punteggio totale medio S.D.S. Zung= 33 ± 7) pur rimanendo nella categoria corrispondente ad uno stato depressivo di entità medio-bassa.

Considerando le varie categorie delle scale S.D.S. Zung-test rappresentate in ciascuna paziente si è osservato, pre-trattamento termale, la presenza di tre gradi di punteggio: stato depressivo di entità bassa la cui percentuale di incidenza ha subito un incremento a fine cura (passando dal 33% pre-cura al 54% post-cura); stato depressivo di entità medio-bassa la cui percentuale di incidenza ha subito un decremento a fine cura passando dal 46% pre-cura al 33% post-cura, così come lo stato depressivo di entità media la cui percentuale di incidenza è passata dal 21% pre-cura al 12,5% a fine cura.

Valutazione globale degli esiti del trattamento termale, oggetto dello studio, da parte del medico

Riguardo la valutazione globale degli esiti della cura crenoterapica da parte del medico in considerazione dei risultati ottenuti a fine ciclo termale versus il basale, si evidenzia che il trattamento dell'atrofia vulvo-vaginale mediante l'utilizzo di un ciclo irrigatorio vaginale con acqua minerale sulfurea è stato considerato ottimo/buono nell'88% delle pazienti (giudizio buono nel 42% e giudizio ottimo nel 46%), osservando una rapida e significativa riduzione della secchezza vaginale (n=18) ($1,5\pm0,8\rightarrow0,3\pm0,5$ $p<0,020$), del bruciore vaginale (n=14) ($1,3\pm0,6\rightarrow0,3\pm0,5$ $p<0,022$), del prurito vulvare (n=13) ($1,4\pm0,7\rightarrow0,2\pm0,4$ $p<0,022$) e della leucorrea (n=9) ($1,6\pm0,7\rightarrow0,1\pm0,2$ $p<0,020$); una diminuzione della dispareunia risultata però non significativa (n=8) ($2,0\pm1,1\rightarrow1,2\pm1,2$ $p<0,062$) e la scomparsa dell'algia pelvica (n=4) ($1,0\pm0,0\rightarrow0,0\pm0,0$) in cui, data la ridotta

Tabella 3. Valori medi±DS di score totale VAS-sintomi considerati vs basale nelle donne afferenti allo studio, sofferenti di atrofia vulvo-vaginale e sottoposte a ciclo termale irrigatorio vaginale sulfureo (n=24).

SINTOMO (n. di pz)	Score totale VAS –sintomo (Media±DS)		Wilcoxon test vs basale
	Pre-cura	Post-cura	
Secchezza vaginale (21)	1,7 ± 0,8	0,6 ± 0,8	p<0,020
Prurito vulvare (16)	1,4 ± 0,7	0,3 ± 0,6	p<0,022
Brucciore vaginale (16)	1,4 ± 0,7	0,4 ± 0,6	p<0,022
Algia pelvica (5)	1 ± 0,0	0,2 ± 0,4	-----
Dispareunia (10)	2,0 ± 0,9	1,4 ± 1,1	p<0,062
Leucorrea (10)	1,6 ± 0,7	0,2 ± 0,3	p<0,020

numerosità del campione, non è stato possibile effettuare l'analisi statistica. Nel restante 12% delle pazienti esaminate il giudizio medico era sufficiente e in nessuna paziente il giudizio medico è risultato scarso.

Discussione

L'atrofia vulvo-vaginale, più o meno accentuata, è una condizione tipica delle varie fasi del climaterio (pre-peri e post-menopausale) dovuta al calo di ormoni estrogeni e progestinici e ad una naturale involuzione dei tessuti urogenitali.

La ridotta lubrificazione vaginale e la progressiva restrizione dell'orifizio vulvare, indotte dall'atrofia vulvo-vaginale, sono responsabili del dolore durante i rapporti sessuali nonché dell'incremento della frequenza di flogosi genitali recidivanti, spesso ribelli alla terapia farmacologica (1,2,23). Tutto ciò fa comprendere l'impatto fortemente negativo che l'atrofia vulvo-vaginale può avere sulla qualità di vita delle donne in questa fase della loro esistenza (1,3).

In quest'ambito si può ben inserire la terapia termale (17,18,21-23,25,33,34), che utilizza a scopo preventivo e terapeutico le acque minerali, medicinali naturali, inseriti nei LEA (Livelli Essenziali di Assistenza) Italiani.

La metodica applicativa termale maggiormente utilizzata in campo ginecologico femminile è l'irrigazione vaginale, che consente di far pervenire l'acqua minerale, a diversa pressione e temperatura, e i gas termali, in essa disciolti, a diretto contatto delle superfici mucose; in tal modo si sfruttano le azioni antiinfiammatorie, detergenti, antisettiche e decongestionanti possedute dalle acque minerali. Infatti a livello della mucosa vaginale si osserva una rivitalizzazione delle cellule superficiali, una riduzione dell'infiammazione eventualmente presente, una modificazione della flora microbica ed infine variazioni del pH vaginale e cervicale (17,18,20-24).

Le principali indicazioni al trattamento termale in ginecologia sono i fenomeni infiammatori cronici a livello

vaginale, uterino e annessiale; nonché la sterilità secondaria a flogosi croniche ad evoluzione "torpida" con alterazioni vascolari locali e del pH. Benefici effetti si ottengono anche nelle pazienti affette da vulvovaginiti, di frequente riscontro nelle varie fasi del climaterio, in cui la terapia termale può indurre attenuazione o scomparsa dei pruriti e progressiva diminuzione della leucorrea (20-23).

Dati di letteratura (33,34), non numerosi, hanno evidenziato come le acque sulfuree, a livello dell'apparato genitale femminile, esplicano un effetto antiinfiammatorio, decongestionante e trofico sia sui genitali esterni (azione diretta di contatto) che su quelli interni per la migliorata circolazione a causa dell'effetto vasodilatatorio capillare periferico dell'idrogeno solforato e per la stimolazione dei poteri di difesa locali (azione indiretta).

Le acque termali di tipo sulfureo hanno mostrato esercitare un'azione inibitoria sulla produzione di Interleuchina-2 (IL-2) e Interferon- γ (IFN- γ), prodotte principalmente dai linfociti CD4+ e pertanto si ipotizza che il target principale delle acque ricche di zolfo siano le cellule T-memory, che inibite nella loro capacità di proliferazione e di produzione di citochine, indurrebbero, a seguito dell'applicazione di questo tipo di acque minerali, una modulazione delle risposte immunitarie (35,36).

Per le acque minerali sulfuree, come per quelle salso-bromo-iodiche, è stato dimostrato anche un aumento di attività degli elementi del SRE e del potere fagocitario dei leucociti, nonché un aumento della produzione di immunoglobuline secrete e circolanti (17,18,37).

Agli alogeni presenti nelle acque minerali sulfuree, nel nostro caso soprattutto cloro e bromo, è riconducibile l'azione antisettica (17,23).

Vari studi (38-40) hanno evidenziato anche la capacità da parte delle acque minerali sulfuree di agire sullo stress ossidativo, condizione questa dovuta al massivo rilascio di ROS (*Reactive Oxygen Species*) da parte delle cellule del sistema immunitario, in particolare dai neutrofili, e/o a riduzione delle difese antiossidanti.

Le acque minerali sulfuree costituendo per l'organismo

umano un'importante fonte di zolfo (gruppi tiolici, HS) contribuirebbero a ricostituire il patrimonio di glutazione, potente antiossidante prodotto dall'organismo, limitando così la produzione di radicali liberi tossici ed esplicando un effetto protettivo nelle numerose condizioni patologiche in cui è alterato il potenziale ossido-riduttivo (tipo osteoartrosi, malattie respiratorie, psoriasi etc.) (41-43). A ciò è stato correlato sia il miglioramento dello stato redox da noi osservato, in un precedente studio, in soggetti sofferenti di diabete mellito di tipo II sottoposti a somministrazione di acque minerali sulfuree sotto forma di idropinoterapia (40) sia il ripristino dei valori di SOD pancreatica osservata da Honorio Franca e coll. in ratti in cui era stato indotto sperimentalmente il diabete mellito (44).

Braga e coll. (38,39) hanno osservato un effetto protettivo indotto dall'acqua minerale sulfurea nei confronti dei danni ossidativi sul DNA in patologie infiammatorie respiratorie grazie alla proprietà riducente dei gruppi sulfidrilici in essa contenuti.

Brughera e coll. (45) hanno evidenziato l'attività antiinfiammatoria e antiossidante da parte di donatori di H₂S in condrociti osteoartrosici umani stimolati con IL-1 β (*Interleukina 1 β*).

A queste attività correlabili alle caratteristiche chimiche, fisiche e chimico-fisiche delle acque minerali sulfuree, come quella utilizzata nel nostro studio pilota, sono da imputare gli effetti terapeutici da noi osservati.

In accordo con i pochi dati di letteratura, i nostri risultati "*a breve termine*" hanno mostrato una buona tollerabilità ed efficacia di un ciclo irrigatorio vaginale con acqua minerale sulfurea sui disturbi legati all'atrofia vulvo-vaginale, comprese le problematiche sessuali e i disordini psico-sociali e relazionali quali i disturbi del tono dell'umore, che spesso affliggono le donne nel periodo del climaterio (46,47).

Infatti a fine ciclo termale irrigatorio vaginale sulfureo si è evidenziato, versus basale, una significativa ($p<0,05$) riduzione della maggior parte dei sintomi considerati quando presenti. Tale riduzione in percentuale è risultata pari all'88% per la leucorrea, al 79% per il prurito vulvare, al 71% per il bruciore vaginale, al 65% per la secchezza vaginale. Il miglioramento sintomatologico di riflesso ha inciso in maniera significativamente ($p<0,05$) positiva anche sullo stato depressivo rilevato, pre-trattamento, in tutte le donne arruolate e che ha subito a fine ciclo termale versus basale una riduzione dell'8% con un apprezzamento globale degli esiti buono/ottimo nell'88% delle pazienti tenute sotto osservazione come evidenziato rispettivamente dal questionario S.D.S. Zung e dalla valutazione globale medica degli effetti ottenuti.

I risultati del nostro studio pilota, pur essendo dimostrativi di un netto miglioramento in termini di sintomatologia ginecologica, depressiva e qualità di vita per tutte le pazienti dopo il ciclo termale irrigatorio vaginale sulfureo, per la ridotta numerosità campionaria non permettono una completa valutazione prospettica del quadro clinico di base. Tali risultati preliminari però pongono le basi per l'elaborazione di ulteriori approfondimenti clinico-terapeutici ed evidenziano la sicurezza e l'utilità "*a breve termine*" della terapia irrigatoria vaginale con acqua minerale sulfurea nel trattamento dell'atrofia vulvo-vaginale, patologia questa che caratterizza spesso il periodo del climaterio e che non

va assolutamente sottovalutata se si vuole consentire il benessere fisico, sociale e relazionale della donna in questa fase della sua vita.

Bibliografia

1. Linee guida per la diagnosi e il trattamento della menopausa. Evidence 2016; 8(8): e1000-49
2. Raccomandazioni clinico-pratiche in peri-postmenopausa e terza età. Linee Guida AOGOI. Ed. Editeam s.a.s., Ferrara, 2007
3. Sturdee DW, Panay N. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. Climacteric 2010; Early Online, 1-14
4. Leiblum S, Bachmann G, Kemmann E, et al. Vaginal atrophy in the postmenopausal woman. The importance of sexual activity and hormones. JAMA 1983; 249:2195-8
5. Bachmann GA, Nevadunsky N.S. Diagnosis and treatment of atrophic vaginitis. Am Fam Phys 2000; 61:3090-6
6. Pabich WL, Fihn SD, Stamm WE, et al. Prevalence and determinants of vaginal flora alterations in postmenopausal women. J Infect Dis 2003; 188:1054-8
7. Moalli PA, Talarico LC, Sung VW, et al. Impact of menopause on collagen subtypes in the arcus tendineous fasciae pelvis. Am J Obstet Gynecol 2004; 190:620-7
8. Brandi M.L. Osteoporosi e Menopausa: un problema da non sottovalutare. Menopausa 2015; suppl 8
9. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, et al. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. Arch Gen Psychiatry 2006; 63(4):375-82
10. Nappi RE, Nijland NA. Women's perception of sexuality around the menopause: outcomes of a European telephone survey. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2008; 137:10-16
11. Dennerstein L, Lehert P, Koochaki PE, et al. A symptomatic approach to understanding women's health experiences: a cross-cultural comparison of women aged 20-70 years. Menopause 2007; 14:688-96
12. Pae CU, Mandelli L, Kim TS, et al. Effectiveness of antidepressant treatments in pre-menopausal versus post-menopausal women: A pilot study on differential effects of sex hormones on antidepressant effects. Biomed Pharmacother 2009; 63(3):228-35
13. Dennerstein L, Lehert P, Guthrie JR, et al. Modeling women's health during the menopausal transition: a longitudinal analysis. Menopause 2007; 14 (1):53-62
14. Parry BL. Perimenopausal depression. Am J Psychiatry 2008; 165(1): 23-7
15. Barnabei VM, Cochrane BB, Aragaki AK, et al. Menopausal symptoms and treatment-related effects of estrogen and progestin in the Women's Health Initiative. Obstet Gynecol 2005; 105:1063-73
16. Goldstein I. Recognizing and treating urogenital atrophy in postmenopausal women. J Womens Health (Larchmt) 2010; 19:425-32
17. Nappi G. Medicina e Clinica Termale. Ed. Selecta Medica, Pavia, 2001
18. Messina B, Grossi F. Elementi di Idrologia Medica. Ed. SEU, Roma, 1984
19. Gerardi G, Ferrante L, Ferrante L, et al. Le cure termali nelle patologie ginecologiche. Clin Term 2013; 60(1-2):13-28

20. Danesino V. La crenoterapia con acque arsenicali-ferruginose nelle flogosi croniche cervico-vaginali. *Minerva Ginecologica* 2000; 53:63-69
21. Coiro V, Irali L, Saccani Jotti G, et al. The therapy of gynaecological diseases with salty mineral water: a branch of the "Naiade Project". *It J Gynecol Obstet* 2003; 15:88-94
22. Barbieri P, Lué A, Masciocchi M.M. Il trattamento delle vaginiti subacute, croniche asintomatiche e distrofiche con acque salsobromiodiche e sulfuree. *Med Clin Term* 1992; 20: 151-159
23. Costantino M, Lampa E, Nappi G. Efficacia della terapia termale in flogosi croniche recidivanti di interesse ginecologico. *Med Clin Term* 2006; 60:16-21
24. Coiro V, Irali L, Saccani Jotti G, et al. Effect of a gynaecological thermal treatment on the hypothalamic-pituitary ovarian axis in premenopausal women. *It J Gynaecol Obstet* 2002; 14(4):115-20
25. Sulphur Incontri di Studio a Tabiano Terme, anno VIII n.1, pag 21, Grafiche Lama-Piacenza, 1998
26. Fleischer Jr A.B. The clinical management of itching. *Parthenon New York*, 1999
27. Zung W.W.K. A self-rating depression scale. *Arch Gen Psychiatry* 1965; 12: 63-70
28. Zung W.W.K. The measurement of affects: depression and anxiety. *Mod Probl Pharmacopsychiatry* 1974; 7: 170-188
29. Zung WWK, Richards CB, Short MJ. Self-Rating Depression scale in an out-patient clinic. *Arch Gen Psychiatry* 1965; 13: 508-16
30. Losa Dominquez J.F. trattamento non farmacologico della vulvovaginite aspecifica. *Acta Biomed* 85 Quaderno di Ostetricia e Ginecologia 2014; 1:2-6
31. Lison L. Statistica applicata alla biologia sperimentale. Ed. Ambrosiana, Milano, 1989
32. Glantz S.A. Statistica per discipline bio-mediche. 5a Ed. McGraw-Hill, Milano, 2002
33. Nappi G, De Luca S, Pispico A. Studio clinico sperimentale sull'azione dell'acqua minerale denominata "Cupa" delle Terme di Santa Cesarea Terme nel trattamento delle flogosi vulvo-vaginali. *Med Clin Ter* 2005; 58:113-9
34. Nappi G, Masciocchi MM, De Luca S, et al. Studio clinico-sperimentale sull'azione dell'acqua minerale di Gaverina nelle affezioni vulvo-vaginali croniche, distrofiche ed annessiali croniche. *Med Clin Term* 1991; 14:7-14
35. Gherstet I, Lotti T. Immunologic aspects: immunology of mineral waters. *Clin Dermatol* 1996; 14(6):563-66
36. Fioravanti A, Tenti S, Pascarelli NA, Cheleschi S, Guidelli G.M. Meccanismi d'azione delle terapie termali nelle malattie reumatiche: quali evidenze scientifiche? *Clin Term* 2015; 62(1-2):1-11
37. Passali D. Attività immunitaria della mucosa nasale e crenoterapia sulfurea. *Clin Term* 1988; 41(3):199-208
38. Braga PC, Ceci C, Marabini L, et al. The antioxidant activity of sulphurous thermal water protects against oxidative DNA damage: a comet assay investigation. *Drug Res* 2013; 63(4):198-202
39. Braga PC, Sambatari G, Dal Sasso M, et al. Antioxidant effect of sulphurous thermal water on human neutrophil bursts: chemiluminescence evaluation. *Respiration* 2008; 75(2):193-201
40. Costantino M, Giampaolo C, Filippelli A. Effects of drinking spa therapy on oxidative stress. *Clin Ter* 2012; 163(1):e13-7
41. Valko M, Leibfritz D, Moncol, et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *IJBCB* 2007; 39:44-84
42. Costantino M, Filippelli A. Knee osteoarthritis and SPA therapy: assessment of joint function and quality of life. *Clin Ter* 2011; 162(2):e51-7
43. Costantino M, Filippelli A. Impact of SPA therapy with sulphureous mineral water on quality of life and psychological distress in chronic plaque psoriasis. *Clin Ter* 2014; 165(4):e223-224
44. Onorio-França AC, De Oliveira FC, França EL, et al. Antioxidant and hypoglycemic effects of Sulphurous water on alloxan-induced diabetic rats: a preliminary study. *Nutr Clín Diet Hosp* 2015; 35(1):50-5
45. Burguera EF, Anerio AV, Falide RM, et al. The effect of hydrogen sulfide donors on inflammatory mediators in human articular osteoarthritic chondrocytes. *Arthritis Rheum* 2012; 64:6
46. Nansel TR, Riggs MA, Yu KF, et al. The association of psychosocial stress and bacterial vaginosis in a longitudinal cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(2):381-386
47. Petersen EE, Magnani P. Efficacy and safety of Vitamine C vaginal tablets in the treatment of non - specific vaginitis. A randomised, double blind, placebo controlled study. *European J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 117(1):70-75