

## **L'INTERVISTA CON L'ESPERTO**

### **RISPONDE LA PROF.SSA ALESSANDRA GRAZIOTTIN**

*Direttore del Centro di Ginecologia, H. San Raffaele Resnati, Milano*  
*Presidente, Fondazione Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus*  
[www.alessandragraziottin.it](http://www.alessandragraziottin.it), [www.fondazionegraziottin.org](http://www.fondazionegraziottin.org)

**1) Dati epidemiologici ed evidenze scientifiche rivelano che la sintomatologia dolorosa tende ad avere una prevalenza maggiore nella popolazione femminile. Da che cosa dipende questa differenza di genere?**

Molte malattie che causano dolore sono nettamente più frequenti nelle donne: la fibromialgia è 6 volte più frequente nelle donne, la cefalea tensiva cronica 4 volte di più, il lupus eritematoso sistemico 9 volte di più, l'artrite artrite reumatoide 2,5 volte, l'artrosi 3 volte di più dopo la menopausa, il dolore temporo-mandibolare è da 2 a 9 volte più frequente, così come la sindrome dell'intestino irritabile.

Molte patologie dolorose si esacerbano in coincidenza del ciclo (cefalea, sindrome dell'intestino irritabile, dolore pelvico cronico, dolore da endometriosi, sindrome della vescica dolorosa, vulvodinia, fibromialgia), con ritardi diagnostici deleteri: basti dire che l'endometriosi, causa di dolore mestruale invalidante e di dolore pelvico cronico, in media è diagnosticata correttamente nove (!) anni dopo l'inizio dei sintomi.

Ecco dunque il paradosso: le donne hanno più sindromi dolorose e più malattie che causano dolore, ma ricevono molta meno attenzione diagnostica e terapeutica. Le ragioni dell'aumentata vulnerabilità al dolore sono molteplici.

Fino alla pubertà, bambini e bambine hanno la stessa prevalenza di malattie infiammatorie e autoimmuni e del dolore ad esse correlato. Dopo la pubertà, malattie infiammatorie e autoimmuni raddoppiano o triplicano nelle donne, a seconda della malattia. Questo dipende dal fatto che gli ormoni sessuali hanno un diverso effetto sulle cellule che regolano le difese immunitarie, in particolare sui nostri "soldati", i mastociti.

In particolare, la fluttuazione degli estrogeni, i cui livelli variano molto nel corso del ciclo mestruale, stimola la degranolazione dei mastociti, ossia la liberazione di sostanze infiammatorie nei tessuti, con aumento dell'infiammazione e del dolore ad essa correlato (Graziottin et al 2013; Graziottin et al 2014; Graziottin 2015; Graziottin e Zanello 2015).

In termini semplici, infiammare significa "mettere a fuoco". Si tratta di un fuoco biochimico, ma non meno dannoso del fuoco nella vita reale. Anzi, vale la stessa correlazione. Nella vita reale maggiore è il fumo, maggiore è l'incendio che lo alimenta. Nel nostro corpo, maggiore è il dolore, maggiore è l'infiammazione che lo alimenta. In altre parole, il dolore non è "inventato", ma è espressione di un'infiammazione che sta danneggiando i tessuti a livello sia dell'organo periferico infiammato, sia del cervello ("neuroinfiammazione"), di crescente importanza quanto più l'infiammazione anche periferica diventa cronica.

Quanto più il dolore persiste, tanto più aumentano i cambiamenti nel sistema nervoso centrale, per cui il dolore diviene sempre più autonomo rispetto all'infiammazione e diventa malattia in sé. La terapia

del dolore prevede, quindi, un'azione sia sull'infiammazione periferica sia sulle componenti centrali del dolore.

Infiammazione e dolore hanno una periodicità mestruale, proprio per la caduta dei livelli di estrogeni e di progesterone che si verifica prima del ciclo mestruale (Graziottin et al 2013; Graziottin et al 2014; Graziottin 2015; Graziottin e Zanello 2015).

La neuroinfiammazione è anche la base biologica della depressione, che raddoppia a sua volta la percezione del dolore. Anche l'ansia, molto più frequente nelle donne, aumenta e amplifica la percezione del dolore.

Carenza cronica di sonno ed elevati livelli di stress aumentano ulteriormente la vulnerabilità al dolore.

Di converso, il testosterone "stabilizza" i mastociti. Ecco perché gli uomini hanno meno malattie autoimmuni e infiammatorie, e minori sindromi dolorose.

Il dolore è essenziale alla vita perché indica la presenza di uno o più fattori dannosi per la salute fisica e psichica, e, se estremi, pericolosi per la vita stessa. Il dolore può essere acuto, cronico oppure neuropatico, quando è dovuto a un'alterazione dei sistemi stessi di analisi e risposta al dolore, localizzati nel cervello. L'intensità può essere lieve, moderata o grave. La percezione del dolore riconosce due grandi fattori: da un lato, i segnali di dolore che vengono trasmessi al cervello dalla periferia del corpo, a livello somatico (cure, muscoli, articolazioni, ossa...) o viscerale, e che possono essere di tipo infiammatorio, traumatico, compressivo; dall'altro come il cervello li legge, li interpreta e come vi reagisce sia per allontanare, quando possibile, la causa del dolore, sia per controllarne - e possibilmente ridurne - l'impatto biologico ma anche emozionale, affettivo ed esistenziale, attraverso l'uso, tra l'altro, della serotonina e di analgesici interni ("oppioidi endogeni").

Il dolore è un segnale amico, alleato della salute, quando indica un danno da cui l'organismo si deve difendere: è quindi utile all'autoprotezione, alla difesa da agenti nocivi interni ed esterni. E' come una sirena d'allarme che suona quando c'è un pericolo, un'effrazione, un danno. Il dolore diventa nemico quando diventa una malattia in sé, quando persiste anche quando il danno periferico è stato risolto. E' come una sirena starata che suona in modo capriccioso e imprevedibile, non più legato a un fattore di allarme obiettivo.

Le donne sono più sensibili al dolore: è possibile che questo sia legato a una maggiore reattività di fronte a fattori lesivi, a una più bassa soglia a cui il dolore viene sia percepito, sia notato nei suoi aumenti, finalizzata a una maggiore autoprotezione.

Perché le donne sono più sensibili al dolore? La loro maggiore sensibilità e attenzione al dolore potrebbero essere intesi come un *meccanismo autoprotettivo* che contribuisce al mantenimento della loro salute. In effetti, il primo approccio verso la soluzione di un problema è quello di riconoscerlo e le donne sembra che riconoscano il problema "dolore" più precocemente. Rispondere prima al dolore non è allora una debolezza, ma una *forza adattativa*. Questa forza le porta ad avere forse più attenzioni personali per ridurre il dolore, ma a ricevere meno cure: le donne devono quindi sopportare più dolore e convivere con il dolore più a lungo, ancor più con il crescere dell'età.

## **2) Quali sono le forme di dolore più frequenti nella donna e quando può essere indicato ricorrere a un analgesico come il paracetamolo, per controllarle?**

Le forme di dolore più comuni in età fertile sono quelle correlate:

- ❖ alla mestruazione e ai sintomi ad essa correlati: mestruazioni dolorose (dismenorrea), cefalea mestruale, dolore pelvico cronico;

- ❖ alle comorbidità e alle patologie che peggiorano ulteriormente in fase mestruale: endometriosi, sindrome dell'intestino irritabile, sindrome della vescica dolorosa, vulvodinia, fibromialgia, asma mestruale, sindrome da fatica cronica.

Il paracetamolo può essere considerato come un farmaco di prima linea nel trattamento della dismenorrea primaria e delle comorbidità associate, data la maneggevolezza, la sicurezza, i minori effetti collaterali rispetto agli antinfiammatori non steroidei (NSAIDs).

In post menopausa, il dolore artrosico triplica nelle donne, rispetto agli uomini, per la sensibilità delle articolazioni alla carenza estrogenica. Anche nell'artrosi postmenopausale il paracetamolo è considerato farmaco di prima scelta, per l'efficacia e la maneggevolezza.

**3) Parliamo di una fase delicata nella vita femminile, che richiede un'attenzione particolare per quanto riguarda l'assunzione di farmaci: la gravidanza. Qual è l'approccio terapeutico più appropriato, per gestire in sicurezza eventuali stati febbrili o dolorosi che potrebbero verificarsi durante la gestazione?**

La sicurezza del paracetamolo in gravidanza è dimostrata da molti studi clinici.

Il paracetamolo è tuttora considerato tra i farmaci antipiretici e antidolorifici più sicuri in gravidanza anche per prolungati periodi d'uso, come affermano sia il documento della Society for Maternal-Fetal Medicine del 3 febbraio 2017 (SMFM Statement 2017), sia il documento della Food and Drug Administration (USA) del 9 gennaio 2015 (FDA Communication 2015).

Sono di particolare interesse:

- ❖ la rapidità d'azione (30-60 minuti dall'assunzione);
- ❖ l'assenza di effetti negativi sullo stomaco ("gastrolesività");
- ❖ le limitate interazioni con altri farmaci;
- ❖ la sostanziale efficacia e la notevole maneggevolezza, che lo rendono un farmaco di prima scelta in caso di febbre e stati dolorosi.

**4) Il paracetamolo, in particolare, se impiegato in gravidanza, può essere considerato un farmaco sicuro per il feto?**

Sì, le evidenze scientifiche accumulate in 60 anni di uso (il farmaco è stato commercializzato nel 1957 col nome di Tachipirina) sono molto tranquillizzanti.

L'ultimo statement della Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), pubblicato il 3 febbraio 2017, indica che il 40-65% delle donne gravide usa il paracetamolo, soprattutto in caso di cefalea e febbre. Gli autori hanno rivalutato tutti gli studi finora pubblicati sul paracetamolo, inclusi quelli che evidenziavano qualche rischio, concludendo che:

- ❖ molti studi erano fortemente limitati sul piano metodologico, in quanto si trattava di dati retrospettivi, attraverso colloqui telefonici, da cui era difficile se non impossibile risalire in modo affidabile e corretto alla dose di paracetamolo assunte al giorno, alla durata del trattamento e all'età gestazionale durante l'assunzione. Inoltre, eventuali problemi dei figli erano riferiti dalle madri, e non valutati con test clinici da parte di personale medico;
- ❖ anche gli ultimi studi pubblicati hanno notevoli limiti metodologici che non consentono di evidenziare con certezza possibili effetti negativi.

La SMFM ritiene quindi che «il paracetamolo continui ad essere considerato come una ragionevole e appropriata scelta terapeutica nella terapia del dolore o della febbre in gravidanza» (SMFM Statement 2017).

Importante: il dolore materno cronico non curato (e l'infiammazione e lo stress biologico e psichico ad essi associati) sono anch'essi potenzialmente lesivi per il bambino. Si tratta quindi di valutare bene in ogni singolo caso la strategia antalgica ottimale per mamma e bambino, con una visione unanime: il dolore e la febbre in gravidanza vanno curati bene!

**5) Con l'arrivo della menopausa il corpo della donna subisce profondi cambiamenti, legati al nuovo assetto ormonale, che possono comportare anche una maggiore predisposizione a dolori muscolari e articolari. Quali farmaci analgesici possono essere di aiuto, a questa età, per controllare la sintomatologia algica, garantendo efficacia e un buon profilo di tollerabilità?**

Dolori ossei, articolari e muscolari dopo la menopausa hanno come prima causa la carenza estrogenica e la riduzione di ormoni maschili presenti anche nella donna, con picco a 20 anni (testosterone e deidroepiandrosterone, DHEA, progenitore di tutti gli ormoni sessuali, fra cui gli estrogeni, il progesterone e il testosterone stesso).

Una terapia ormonale su misura, ben personalizzata per dosi, tipo di ormoni e via di somministrazione, è la prima efficacissima terapia antalgica, perché va a curare la vera causa – la carenza ormonale postmenopausale – di molte sindromi dolorose postmenopausali.

La menopausa è considerata una “infiammazione di basso grado” (low grade inflammation) ad andamento cronico, a meno che non si instauri un'adeguata terapia sostitutiva. Il paracetamolo può agire in modo efficace sia su questa componente infiammatoria di basso grado, sia sul dolore ad essa associato, soprattutto se di tipo artrosico, con un'azione antalgica centrale, in particolare lungo la via serotoninergica e degli oppioidi endogeni, silenziando o comunque riducendo la percezione dolorosa. Può così integrare la terapia ormonale sostitutiva, da considerare come prima scelta, quando non controindicata, sempre unitamente a stili di vita impeccabili.

In sintesi, il dolore cronico è il grande tormento della vita: è una responsabilità non solo clinica, ma anche etica, considerarlo con immediata e rispettosa attenzione e con equilibrio di sguardo nei confronti delle donne, così come facciamo per gli uomini. Di dolore trascurato si può morire, nello spirito e nell'anima, prima ancora che nel corpo.

L'uso appropriato di farmaci antalgici efficaci e sicuri, come il paracetamolo, può contribuire a ridurre il modo significativo il dolore fisico, attenuandone l'impatto sull'umore e migliorando quindi la qualità della vita e la percezione di salute.

**Bibliografia essenziale**

Food and Drug Administration, Department of Health and Human services, Drug Safety Communication, **FDA has reviewed possible risks of pain medication during pregnancy**, Jan 9, 2015.

Graziottin A. Skaper S. Fusco M., **Inflammation and chronic pelvic pain: a biological trigger for depression in women?**, *Journal of Depression & Anxiety* 2013, 3: 142-150. doi:10.4172/2167-1044.1000142g.

Graziottin A.

**Il dolore nella donna**

Media Tutorial, NienteMale - Campagna di sensibilizzazione sul dolore nella donna, Milano, 22 marzo 2017

Graziottin A. Skaper S. Fusco M., **Mast cells in chronic inflammation, pelvic pain and depression in women**, *Gynecol Endocrinol.* 2014 Jul;30(7):472-7.

Graziottin A., **“The shorter, the better”: a review of the evidence for a shorter contraception hormone-free interval**, *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* 2015 Aug 20:1-13.

Graziottin A. Zanello P.P., **Mestruazione, infiammazione e comorbidità: implicazioni per la salute della donna**, *Minerva Ginecologica* 2015 Febbraio; 67 (1): 21-34.

Society for Maternal-Fetal Medicine, **Publication Committee Statement on Prenatal acetaminophen use and outcomes in children**, February 3rd, 2017.