

The Official Journal

Società Italiana di Scienze
Ostetrico-Ginecologico-
Neonatali

SISOGN





SISOGN

Società Italiana di Scienze
Ostetrico-Ginecologico-
Neonatali

The Official Journal
ISSN 2723-9179

Editorial Board

Editor in chief

Mauri Paola Agnese

Editors

Brillo Eleonora

Cordioli Emily

Corsi Edoardo

Fumagalli Simona

Marino Valeria

Menichini Daniela

Parodi Valentina

Zambri Francesca

Management office

Via P. Paruta, 22 - 20127 Milano

Tel 039 02 55038599 - Fax 039 02 55036542

E-mail: sisognoofficialjournal@gmail.com

The Official Journal of the Società Italiana di Scienze Ostetrico-Ginecologico-Neonatali (SISOGN – The Official Journal - ISSN 2723-9179) is a digital magazine (semi-annual).

You can download from: <http://www.sisogn.info/>

Table of contents

Title - Authors	Page
Letter from the Editor. Continuous study <i>Lettera dell'Editore. Continuare a studiare</i> Paola Agnese Mauri	4
The role of midwives in the prevention and education of SIDS: is it still possible? <i>Il ruolo delle ostetriche nella prevenzione e nell'educazione della SIDS: è possibile?</i> Anna Bragonzi, Paola Agnese Mauri	5
The resumption of sexuality after childbirth: difficulties and remedy <i>La ripresa della sessualità dopo il parto: difficoltà e rimedi</i> Francesca Bruno, Paola Agnese Mauri	13
Vanishing Twin Syndrome: maternal and perinatal outcomes. A brief narrative review <i>Vanishing Twin Syndrome: esiti materni e perinatali. Breve revisione narrativa</i> Laura Caccialanza, Paola Agnese Mauri	20
Human papilloma virus and tobacco smoke <i>Papilloma virus umano e fumo di tabacco</i> Beatrice Cecchin, Paola Agnese Mauri	29
Some psychological implications of infertility <i>Alcuni risvolti psicologici dell'infertilità</i> Alice Celant, Paola Agnese Mauri	38



SISOGN

Società Italiana di Scienze
Ostetrico-Ginecologico-
Neonatali

The Official Journal
ISSN 2723-9179

SISOGN The Official Journal [on line] ISSN 2723-9179
December 2022, 02: N. 7

Letter from the Editor. Continuous study

Lettera dell'Editore. Continuare a studiare

Paola Agnese Mauri^{a b}

^a School of Midwifery, Department of Clinical Sciences and Community Health, Università degli Studi di Milano- Milan, Italy

^b Unit of mother child and newborn health, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico - Milan, Italy

Corresponding Author: Paola Agnese Mauri paola.mauri@unimi.it
via Manfredo Fanti 6, 20122 Milan, Italy – paola.mauri@unimi.it fax number +39 0255036542 tel number +39 0255038599

Copyright:
DOI:

Ecco il settimo numero della rivista ufficiale della Società Italiana di Scienze Ostetrico-Ginecologico-Neonatali. Il secondo numero da quando si è insediato il nuovo Direttivo, ma la settima pubblicazione da quando è stato fondato SISOGN.

Sette è un numero magico, spirituale per eccellenza perché racchiude valenze simboliche, congiunge il ternario divino (3) e il quaternario terrestre (4), conciliando natura fisica e spirituale, umana e divina. Da sempre un numero individuabile nei diversi ambiti e culture. Qualche esempio ...

Le Piramidi, formate dal triangolo (3), su quadrato (4).

Lo spazio planetario: 7 i pianeti, 7 il numero associato al pianeta Nettuno (correlato a sua volta a misticismo, religione, solitudine, intuito), 7 i giorni dei cicli lunari e 7 i giorni della settimana.

Lo spazio che si colora e in cui vibra il suono e il voler ordinare le cose: 7 le bande di frequenza in cui si suddivide l'arcobaleno a livello cromatico, 7 le note musicali, 7 i simboli dei numeri romani.

Il corpo: 7 le vertebre cervicali, i 7 gli anni necessari affinché il corpo si rigeneri, i 7 Chakra.

Il pensiero folkloristico: 7 gli anni di disgrazia provocati dalla rottura di uno specchio.

La Divina Commedia di Dante: i 7 Cieli che prendono il nome del pianeta che ruota insieme ad essi (Luna, Mercurio, Venere, Sole, Marte, Giove, Saturno).

La cultura ebraica: 7 le braccia del candelabro.

Il Buddismo: 7 il numero della completezza e 7 i mondi velati da Maya secondo il Buddha; ognuno dei quali formato da 7 cerchi di evoluzione.

L'Islamismo: 7 gli attributi fondamentali di Allah tant'è vero che il 7 è numero della perfezione nell'Islam.

Il cristianesimo: 7 le virtù e i vizi capitali, 7 i Sacramenti, 7 le opere di misericordia, 7 i doni dello Spirito Santo. Sette le chiese asiatiche dedicate all'Apocalisse, cui sono destinate le famose 7 lettere, 7 i sigilli che annunceranno la fine del mondo, seguita dal suono delle 7 trombe da parte di 7 angeli guidati da 7 Portenti (Bibbia Apocalisse).

Infine, dire settanta volte sette è l'evangelico perdono senza limiti (Bibbia Vangelo di Matteo).

E così la lettera dell'editore vuole attribuire al *settanta volte sette*, lo *studio senza limiti* che ciascuna ostetrica o ostetrico, dovrà mettere in conto nel suo percorso professionale, perché il paradigma del fare bene perché indicato dalle "prove di efficacia", oggi non transige!

Indispensabile resta considerare la ricerca quale dimostrazione del *meglio* per organizzare il nostro pensiero e il nostro agire.

La settima edizione di questa rivista, dedicata a brevi revisione narrative, vorrebbe aiutare nel processo conoscitivo senza fine.

Buona lettura, buono studio!

Bibliografia

Bibbia. Apocalisse. Capitoli e versetti 6:1-17, 8:1-5 8:6-21, 11:15-19, 15:1-8, 16:1-21.

Bibbia. Vangelo di Matteo. Capitolo 18, versetti dal 21 al 35



SISOGN

Società Italiana di Scienze
Ostetrico-Ginecologico-
Neonatali

The Official Journal
ISSN 2723-9179

SISOGN The Official Journal [on line] ISSN 2723-9179
December 2022, 02: N. 7

The role of midwives in the prevention and education of SIDS: is it still possible?

Il ruolo delle ostetriche nella prevenzione e nell'educazione della SIDS: è possibile?

Anna Bragonzi^a, Paola Agnese Mauri^{a b}

^a School of Midwifery, Department of Clinical Sciences and Community Health, Università degli Studi di Milano- Milan, Italy

^b Unit of mother child and newborn health, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico - Milan, Italy

Corresponding Author: Paola Agnese Mauri paola.mauri@unimi.it
via Manfredo Fanti 6, 20122 Milan, Italy – paola.mauri@unimi.it fax number +39 0255036542 tel number +39 0255038599

Copyright:
DOI:

Abstract

Background. Sudden Infant Death Syndrome (SIDS) is a sudden, rare and tragic event. Since the first "Back to sleep" campaigns for the adoption of the supine position during sleep, dated 1994, the incidence of SIDS has decreased worldwide. However, SIDS is still the leading cause of death in post-neonatal life in Western countries. Health workers have a duty to inform parents about the most appropriate behaviour to reduce SIDS risk.

Purpose. The aim of this study is to try to understand whether, by disseminating information to parents and, in particular, to health professionals, we can reduce the incidence rate of SIDS. L'Istituto Superiore di Sanita: A large number of scientific studies have demonstrated the importance of prevention and health promotion to reduce the incidence of disease and mortality and consequently the costs for the National Health Service (NHS) and for society but also to promote the maintenance of well-being and quality of life. To this end, the ISS collects data and carries out research on lifestyles and behaviours that can have health effects, studies and promotes intervention models, supports ministries and regions in disease prevention and health promotion activities, cooperates with other national and international institutions.

Materials and Methods. To answer the research questions various studies and scientific evidence were consulted through these databases: Pub Med, SaPeRiDoc and American Academy of Pediatrics from April 2022. The Keywords are: "SIDS" "breastfeeding" "prevention" "safe sleep" "risks SIDS" "role midwife on SIDS" "incidence of SIDS" "etiopathogenesis SIDS".

Results. The studies have highlighted the risk factors, the causes, the correlation with pathologies of various kinds, the fundamental role of health workers and the correct education about prevention. In most cases, the correlation between lifestyles and SIDS risk is highlighted. Attention, awareness and knowledge of proper behavior can save lives.

Conclusions. On the basis of this we want to take a cue from the different campaigns that have been made from that of the Emilia Romagna Region "safe nap" to try to raise awareness of all health workers and parents in order to reduce the incidence of cradle death.

Keywords

SIDS – breastfeeding - safe sleep - risks SIDS - midwife.

Introduzione

Nel panorama attuale i decessi dei neonati sono causati per la maggior parte da malformazioni congenite e da cause prenatali. Una percentuale di casi, però va ricollegata alla sindrome della morte improvvisa del lattante (Sudden Infant Death Syndrome - SIDS), conosciuta anche come morte in culla (Crib death), consiste in un decesso improvviso di un bambino di età compresa tra un mese e un anno, che rimane inspiegato dopo una approfondita indagine, comprensiva di un dettagliato esame delle circostanze e del luogo dove è avvenuta la morte, della revisione della storia clinica e di una autopsia completa (Ministero Salute 2021). Il primo a introdurre nella letteratura scientifica il termine SIDS fu nel 1969 Beckwith.

E' importante sottolineare che l'analisi delle circostanze della morte del neonato deve essere molto accurata per escludere tutte le altre possibili cause. Sono state quindi pubblicate, da diverse istituzioni sanitarie, vere e proprie linee guida e indicazioni per effettuare i sopralluoghi e gli accertamenti che consentono di classificare il caso come SIDS (ISS 2016).

Grazie agli studi svolti a San Diego da una rete di esperti multidisciplinari, vengono nel 2004 differenziate tre categorie di SIDS:

- SIDS certa "1A" = morte infantile (> 21 giorni < 9 mesi) che soddisfa la definizione generale di SIDS.
- SIDS incerta "1B" = come la precedente, ma mancano l'indagine della scena e/o esami tossicologici, radiologici, metabolici.
- SIDS dubbia "2" (non pienamente documentata) = morti improvvise infantili che soddisfano i criteri precedenti, tranne uno o più dei seguenti: età (inferiore a 21 giorni, superiore a 9 mesi); simili morti in fratellini o con la stessa persona che li accudisce; prematurità; non esclusa con certezza una asfissia da soffocamento; quadri infiammatori all'autopsia (anche se non inequivocabile causa di morte).

La morte improvvisa infantile rimane non classificata nei casi che non soddisfano le categorie precedenti di SIDS, per i quali vi è il dubbio se si tratti di casi naturali o non naturali per incompletezza delle indagini, e comprende i casi nei quali non è stata effettuata l'autopsia (Legge 2/2/2016).

Si ritiene che la prima segnalazione di un possibile caso di sindrome della morte improvvisa del lattante (SIDS) sia quella biblica presente nel primo libro dei Re, in cui la morte di un neonato venne messa in correlazione con un errore materno: la donna si addormentò sul neonato, schiacciandolo. A lungo le morti infantili furono materia gestita dall'autorità ecclesiastica, dal medioevo e fino al Rinascimento. Famosi erano a Firenze gli arcucci, strumento con cui proteggere il neonato dallo schiacciamento causato dal corpo della nutrice e che allo stesso tempo garantiva a quest'ultima la possibilità di allattare il bambino.

A partire dagli anni '40 un approccio più sistematico all'analisi dei casi di morte condotta dal dott. Werne e dalla dott.ssa Garrow consentì di abbandonare la teoria timica e di rilevare che molte morti improvvise nel primo anno di vita erano dovute a cause infettive con interessamento polmonare. La minore incidenza di questi eventi improvvisi nel primo mese di vita aveva infatti spinto la coppia di anatomopatologi a ricercare cause diverse dal soffocamento ritenendo "paradossale che esattamente durante questo primo mese, quando il neonato è più debole", si abbiano meno morti. Nel 1969, durante la seconda conferenza internazionale sulle cause di morte nell'infanzia a Seattle, si coniò il termine SIDS (Wright, 2022).

Seguirono la formulazione e la confutazione di diverse ipotesi eziologiche, dall'ipogammaglobulinemia, all'ipersensibilità alle proteine del latte vaccino, dalla sindrome del QT lungo all'apnea prolungata. Intanto si iniziarono a riscontrare i primi casi dovuti a infanticidio: dopo una iniziale tendenza a sospettare un atto deliberato in presenza di ricorrenza di morti improvvise infantili nella stessa famiglia, si è compreso che la quota associata a un trauma volontario è residuale e sicuramente inferiore a quel 10% inizialmente indicato dai ricercatori (Milroy et al 2022).

Studi più recenti si soffermano sul ruolo dei recettori per la serotonina, sull'immaturità dei nuclei del tronco encefalo, sull'ipotesi infettiva concentrandosi sulle nuove conoscenze in termini di microbioma o sulla compresenza di infezione respiratoria in bambino anemico con alterazione genetica x linked, che spiegherebbe la maggiore incidenza nei maschi (Milroy et al 2022).

Comunque, indipendentemente dalle singole segnalazioni associate ai rilievi autoptici, è

largamente citato, anche se non unanimemente accettato, il modello del triplo rischio: un infante muore di SIDS quando tre fattori si sovrappongono: il neonato ha un rischio costituzionale (fattori di rischio non modificabili come una anomalia genetica probabilmente legata al cromosoma x, o del tronco encefalo); il neonato si trova in una finestra temporale età correlata di vulnerabilità associata al suo sviluppo; e infine sono presenti fattori di rischio modificabili, come l'esposizione al fumo di sigaretta o l'essere messo a dormire in un letto soffice (Horne 2022).

Nonostante la significativa riduzione dell'incidenza in seguito all'introduzione delle raccomandazioni sul sonno sicuro dei bambini, la SIDS è ancora la principale causa di morte neonatale nei paesi occidentali. Negli stati uniti oltre 2500 all'anno bambini muoiono improvvisamente (Horne 2022).

L'incidenza di SIDS varia, inoltre, nelle diverse regioni geografiche e fra diverse popolazioni: nel periodo 1992-1996 in Europa l'incidenza più bassa è stata registrata in Ungheria (0.17/1000) e la più alta nella regione del Nord-Reno Westfalia (1.3/1000); in Australia nel 2016 l'incidenza è 0.3/1000 con una riduzione rispetto al 1989 pari a 85%. Nel 2002 in Canada è 0.3/1000 e in USA 0.6/1000 con una variazione, in quest'ultima nazione, associata alle diverse popolazioni: più alta fra gli Afroamericani e i nativi (1.0/1000) e più bassa fra gli Ispanici e gli Asiatici (0.2/1000). Non è chiaro quanto questa variabilità sia legata a fattori ambientali (ricorso a diverse posizioni nel sonno per il bambino, attitudine ad allattare o al consumo parentale di fumo e alcool) e quanto invece dipenda da fattori genetici. Studi più recenti considerano la spiegazione genetica non plausibile dal momento che oltre 90% della variazione genica dell'umanità è presente nella popolazione dei diversi continenti; l'ipotesi più accettata è che l'etnia sia un costrutto sociale e che le differenze dipendano dal cosiddetto razzismo istituzionale, con i suoi meccanismi di iniquo accesso non solo ai servizi sanitari e preventivi, ma anche alle informazioni e, infine, alla maggiore esposizione a fattori di rischio per la salute.

In Italia non c'è un registro nazionale dei casi di SIDS. Un vecchio studio condotto utilizzando i dati di mortalità forniti dall'ISTAT ha identificato, fra il 1999 e il 2004, 604 casi di SUD (Sudden Unexpected Death, che include la SIDS) in una popolazione di circa 3 milioni di bambini fra zero e due anni (nella maggior parte dei casi gli eventi si sono verificati nel primo anno di vita); sulla base di questo dato si stima una incidenza di SIDS in Italia inferiore a 0.2/1000 (Traversa et al 2022).

Una più recente rilevazione relativa al periodo 2006-2011 riporta circa 23 casi di SIDS l'anno, stabilmente pari a 1% dei morti nel primo anno di vita per il quinquennio considerato (ISTAT 2022). È possibile che il dato sia sottostimato, se, come riportato nei siti delle associazioni dei genitori, ci si deve attendere un numero pari a circa 150 casi all'anno in Italia (ISTAT 2022).

L'esperienza del centro ligure per la SIDS conferma la difficoltà di avere dati di incidenza certi: nel periodo 2005-2010 ci sono stati 5 casi di sospetta SIDS in questa regione, non tutti successivamente confermati; nella zona metropolitana di Genova tra il 1995 e il 2004 si sono registrati 207 casi di morte improvvisa nel primo anno di vita, 4 di questi classificati come SIDS. Fra il 2010 e il 2016 nella stessa zona di Genova si sono registrati 8 casi di sospetta SIDS, di cui uno solo successivamente confermato (Traversa et al 2022).

Scopo

Ridurre il rischio di SIDS è una priorità assoluta nella salute pubblica. In particolare il primo anno di vita ha un ruolo fondamentale nel consolidare il capitale di salute costruito a partire dal periodo preconcezionale, attraverso la gravidanza e il puerperio e consolidare le fondamenta necessarie per lo sviluppo futuro. Sebbene le cause non siano note, sono state evidenziate delle correlazioni con alcune situazioni, sulla base delle quali sono stati individuati alcuni comportamenti in grado di ridurre sensibilmente l'incidenza della SIDS; è proprio per questo che la prevenzione ha un ruolo fondamentale nell'educazione sanitaria.

I professionisti della salute svolgono un ruolo fondamentale nel consigliare ai genitori i modi per ridurre al minimo il rischio di SIDS. In modo particolare l'ostetrica gioca un ruolo importante in quanto figura principale che accompagna la coppia nei primi giorni da genitori. È per questo che ci deve essere una formazione e un'informazione adeguata a tutto il personale ostetrico per poter educare in maniera corretta i genitori sin dai primi giorni.

Ci si pone come obiettivo quello di diffondere questo messaggio tra gli operatori sanitari istruendoli su quelli che sono i comportamenti in grado di ridurre l'incidenza della SIDS prendendo come punto di riferimento le linee guida della American Academy of Pediatrics, i decreti ministeriali pubblicati dall'Istituto superiore di Sanità.

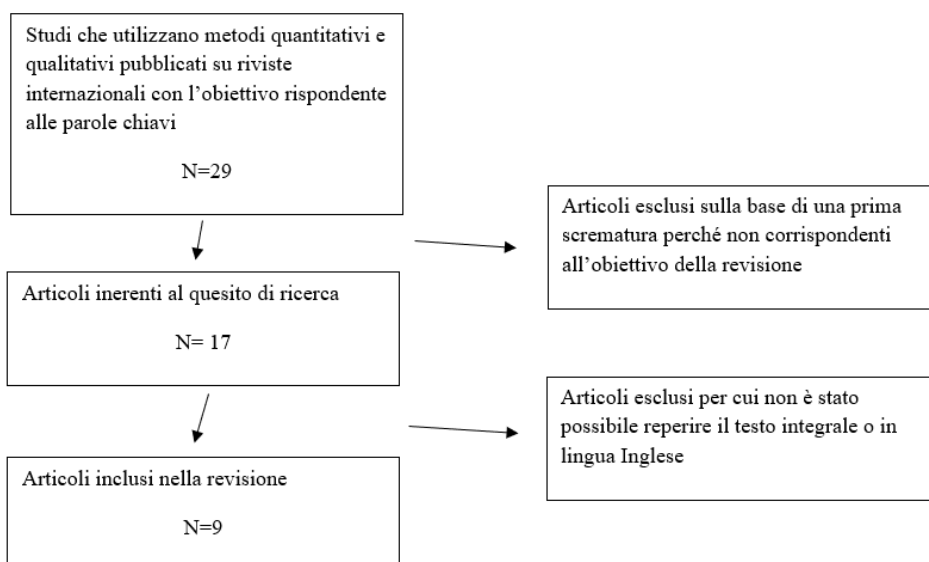
Materiali e Metodi

Periodo di ricerca: Aprile-Maggio 2022

Banca dati: Saperidoc (centro di Documentazione sulla Salute Perinatale e Riproduttiva) e PubMed (National Library of Medicine, Washington, DC).

Criteri di inclusione: la letteratura ricercata è stata recuperata attraverso ricerche di PubMed, American Academy of Pediatrics e Saperidoc utilizzando le seguenti key words "SIDS" "breastfeeding" "prevention" "safe sleep" "risks SIDS" "role midwife on SIDS" "incidenza SIDS" "etiopathogenesis SIDS". I risultati sono stati sintetizzati con un intervallo di tempo che parte dal 2006 e arriva fino al 2021: essi sono stati limitati alla lingua italiana e inglese. La letteratura grigia e la letteratura terziaria per le linee guida (LG) di pratica proposta dal Ministero della Salute, dall'Associazione dei Pediatri, dall'Istituto Superiore di Sanità, e dalla Associazione SIDS Italia è stata identificata attraverso la ricerca nei siti Web. La scelta degli articoli online ha richiesto una prima scrematura di 12 articoli dai primi 29 trovati perché non corrispondenti all'obiettivo della revisione. Dai 17 rimasti sono stati eliminati 8 perché non è stato possibile reperire il testo integrale o in lingua inglese, pertanto alla fine della scrematura sono stati utilizzati 22 articoli per la stesura della presente review. Nella Flow Chart che segue è possibile osservare in modo schematico la procedura della selezione degli articoli. (Figura 1)

Figura 1. Flow chart - Processo di inclusione delle fonti



IL grado di evidenza degli studi analizzati verrà espresso secondo i criteri dettati dalla classificazione dei livelli di evidenza mostrata in Figura 2.

Figura 2 – Livelli di evidenza cui si è fatto riferimento per la compilazione dell'ultima colonna della Tabella 1 d'estrazione. (Tratta da US Agency For Healthcare Research and Quality – AHCPR)

evidenza	livello della prova	grado della raccomandazione	
metanalisi di RCTs	Ia	A	forte
almeno un RCT	Ib		
almeno uno studio clinico ben condotto senza randomizzazione	IIa	B	discreta
almeno un altro tipo di studio clinico ben disegnato quasi sperimentale	IIb		
almeno uno studio clinico ben disegnato non sperimentale	III		
opinioni di comitati di esperti o esperienze di autorità riconosciute	IV	C	debole

Risultati

L'analisi degli articoli per la revisione è sintetizzata nella Tabella 1. Per ogni fonte si precisano: numero progressivo degli studi presi in analisi, autori e anno di pubblicazione, disegno, scopo, alcuni materiali e metodi, risultati e grado di evidenza

Tabella 1 – Analisi in sintesi delle fonti analizzate per la stesura della Revisione (Tabella di estrazione)

N progressivo di articoli analizzati	Autore e anno di pubblicazione	Disegno dello studio	Materiali e metodi (campionamento e metodo raccolta dei dati)	Risultati (comprese le caratteristiche del campione)	Livello della prova
1	James R Wright Jr 2017	Metanalisi di studi descrittivi	Banca dati PubMed Keywords: "Sids Incidence"	Analisi della letteratura storica sull'incidenza della SIDS	Ila
2	Christopher M Milroy, Charis Keppron 2017	Metanalisi di studi descrittivi	Banca dati PubMed Keywords: "ethiopatogenesis SIDS"	Di 44 bambini di cui è stata fatta l'autopsia a 33 sono stati fatti degli approfondimenti autoptici, 19 di questi sono morti improvvisamente in ospedale. 12 di questi avevano fattori di rischio per la SIDS	Ila
3	SaPeRiDoc, 2016 Emilia Romagna	Indagine quantitativa	Banca dati SaPeRiDoc: keyword: "eziopatogenesi SIDS"	Modello del triplo rischio, un infante muore di SIDS quando si sovrappongono.	Ib
4	Rosemary S. C. Home 2019	Raccomandazioni	Banca dati International Medicine Journal : keyword "incident of SIDS"	Raccomandazioni ai genitori e ai professionisti per ridurre SIDS.	Ia
5	Giuseppe Traversa, Stefania Spila Alegiani, Clara Bianchi, Marta Ciofi degli Atti, Luisa Frova, Marco Massari, Roberto Raschetti, Stefania Salmasso, Gianpaolo Scallia Tomba	Metanalisi di studi descrittivi	Banca dati PubMed Keywords: "incident of SIDS"	In 6 anni di studio sono state individuate 4638 morti di bambini tra i 31 e i 729 giorni di vita, dopo una serie di studi hanno definito che 604 morti sono state certificate come SIDS	Ila
6	Rachel Y.Moon 2016	Metanalisi di studio caso controllo	Banca dati American Academy Of Pediatrics Keywords: "prevention" "Breastfeeding"	3500 all'anno bambini muoiono per la SIDS negli USA, L'Accademia Americana dei Pediatri raccomanda dei comportamenti sicuri per ridurre la SIDS	Ia
7	SaPeRiDoc 2021	Metanalisi di studi caso controllo	Banca SaPeRiDoc Keywords: "risk of SIDS"	L'esposizione prenatale e post natale del fumo è associato ad un forte aumento di SIDS: OR = 2.25, 95% IC = 2.03-2.50 per il fumo prenatale e OR = 1.97, 95% IC = 1.77-2.19 per il fumo post natale.	Ia
8	Stanley Ip, Mei Chung, Gowri Raman, Thomas A Trikalinos, Joseph Lau 2009	Metanalisi di uno studio descrittivo	Banca dati PubMed: "Breastfeeding"	400 bambini sono stati analizzati per osservare l'out come dell'allattamento sulla prevenzione SIDS	Iib
9	John M D Thompson, Kawai Tanabe, Rachel Moon, Edwin A Mitchell, Cliona McGarvey, David Tappin, Peter S Blair, Fern R Hauck 2017	Metanalisi studio caso controllo	Banca dati SaPeRiDoc: Keywords: "Breastfeeding"	2267 casi di SIDS e 6837 controlli. Secondo le analisi l'allattamento inferiore a due mesi non è protettivo.	Ia

Discussione

Negli articoli analizzati in questo studio, si sottolinea in maniera unanime come, sebbene l'eziopatogenesi della SIDS sia ancora materia di studio, ci sono alcuni fattori di rischio, sui quali si può intervenire migliorando lo stile di vita delle madri in gravidanza e nel post partum. Ci sono poi dei fattori di rischio che non sono modificabili e sono prettamente legati al rischio genetico.

L'ultimo aggiornamento delle raccomandazioni dell'American Academy of Pediatrics (AAP) si concentra sulla cosiddetta promozione di un ambiente sicuro per il sonno, che verrà preso in considerazione anche dalla Associazione Semi per la SIDS. Le raccomandazioni dell'AAP sono:

- metti sempre il bambino a dormire in posizione supina;
- usa una superficie rigida per il sonno del bambino;

- allatta il bambino;
- metti a dormire il bambino nella stessa camera dei genitori, vicino al letto dei genitori ma su una superficie separata, almeno per i primi 6 mesi di vita, se non per tutto il primo anno; argomento approfondito in maniera dettagliata da UPPA (un pediatra per amico).
- non tenere nella zona dove dorme il bambino biancheria da letto non ben fissata o oggetti soffici, piccoli, che possano essere ingeriti o soffocare, intrappolare, strangolare, tagliare il bambino, come paracolpi, cordine, piccoli giochi, pupazzi;
- considera la possibilità di utilizzare il ciuccio durante il sonno. Se il bambino è allattato posponi l'offerta del ciuccio finché l'allattamento è ben avviato;
- evita al bambino l'esposizione al fumo di sigaretta sia durante la gravidanza che dopo la sua nascita;
- evita l'uso di alcool e di droghe sia durante la gravidanza che dopo il parto;
- fa in modo che il bambino non sia riscaldato eccessivamente e lascia la sua testa scoperta;
- in gravidanza esegui i controlli prenatali come da programma;
- fai vaccinare il bambino secondo il calendario vaccinale proposto;
- non utilizzare dispositivi durante il sonno che vantano di prevenire la SIDS: non servono;
- non utilizzare il monitor cardiorespiratorio a casa per ridurre il rischio di SIDS: non serve;
- garantisci quotidianamente un tempo in cui il bambino, sveglio, sia in posizione prona, sotto la supervisione di un adulto, per facilitarne lo sviluppo e ridurre il rischio di plagiocefalia;
- fasciare il bambino durante il sonno non riduce il rischio di SIDS, anzi, quando il bambino impara a rotolarsi, può aumentarne il rischio. Se necessario fasciare il lattante per contenerlo e calmarlo il lenzuolo dovrebbe essere ben fissato al torace, lasciando libere le braccia e con un ampio spazio per il libero movimento di anche e gambe, per evitare di peggiorare una eventuale displasia evolutiva delle anche;
- queste raccomandazioni dovrebbero essere sempre seguite e applicate anche nei punti nascita dai professionisti e dalle professioniste;
- Secondo i Cdc americani, l'esposizione a fumo nel corso della gravidanza triplica il rischio di Sids e quella a fumo passivo nei primi mesi di vita lo raddoppia
- Numerosi studi, sia americani che europei, hanno permesso di escludere la correlazione tra la somministrazione di vaccinazioni e la Sids. Il sospetto che potesse esserci correlazione tra questi due eventi nasceva dall'intenso programma di vaccinazione cui sono esposti i neonati nei primi mesi di vita e il fatto che la Sids si manifesta, principalmente, proprio tra i neonati di età compresa tra 1 e 6 mesi.

Oltre a questi fattori ricordiamo i fattori casuali definiti dall'enciclopedia medica Vella che riconosce quattro gruppi: alterazioni metaboliche, fenomeni infettivi, depressione respiratoria durante il sonno e alterazioni cardiache non su base malformativa.

Dall'analisi della letteratura emerge quali sono i punti focali della prevenzione, ci soffermiamo su aspetti teorici che l'ostetrica deve conoscere per poter garantire una prevenzione ed educazione funzionale, prendendo coscienza in primis delle conseguenze che possono avere certi comportamenti.

L'associazione fra posizione prona o sul fianco nel sonno e rischio di morte improvvisa del lattante è stata provata in numerosi studi caso-controllo: le stime dell'associazione fra posizione prona e SIDS varia nei diversi studi (Moon 2016) ed è compresa fra Odds Ratio (OR): 2.3 (intervallo di confidenza al 95%-IC95%:1.5, 3.5) e OR: 13.1 (IC95%: 8.5, 20.2. La posizione sul fianco si associa a un aumento del rischio almeno doppio rispetto alla posizione supina; il rischio aumenta considerevolmente per quei bambini che, posti sul fianco, vengono poi ritrovati proni, con stime che vanno da OR: 8.7; IC 95%: 3.3, 22 a OR: 45.4; IC95%: 23.4-87.9. La stima dei casi di SIDS attribuibili alla posizione prona o sul fianco è pari a 48%. I meccanismi che possono spiegare questa associazione sono diversi: maggiore frequenza di re-inalazione di aria appena espirata (rebreathing) con conseguente aumento di ipossia e ipercapnia, sovrariscaldamento del bambino (nella posizione prona la termodispersione dal volto è inferiore rispetto a quella che si ha nella posizione supina), alterazione del sistema di regolazione autonomico del cuore, soprattutto fra i 2 e 3 mesi di vita, con conseguente rischio di ipossigenazione cerebrale in una fase in cui il lattante non è ancora in grado di controllare agevolmente la testa per liberare le vie aeree.

Per questi motivi l'American Academy of Pediatrics (AAP) e altre agenzie di salute raccomandano la posizione supina, per tutti i lattanti, anche quelli nati pretermine, in ogni occasione di sonno; per i

nati pretermine si raccomanda l'utilizzo della posizione supina appena praticabile, in genere a partire da 32 settimane di età gestazionale corretta (Moon 2016).

Bisogna comunque ricordare ai genitori che ci sono degli atteggiamenti che si pensa possano essere correlati con l'aumento del rischio SIDS, anche quando non ci sono evidenze che provano questo. La letteratura è concorde sul fatto che è normale per un neonato svegliarsi di frequente la notte, è un meccanismo fisiologico protettivo fondamentale, per garantire un sonno sicuro; si raccomanda di mettere il bambino in posizione prona quando sveglio e sotto controllo di un adulto: questo aiuta lo sviluppo motorio del lattante, rinforza i muscoli e riduce i rischi di plagiocefalia (testa schiacciata posteriormente).

I dati sull'associazione fra fumo di sigaretta in gravidanza e dopo la nascita e rischio di morte improvvisa neonatale (Sudden Infant Death Syndrome-SIDS) derivano da metanalisi di studi caso-controllo e registri di mortalità con elevati numeri, tutti coerenti nei risultati. Una revisione di oltre 60 studi ha rilevato che, dopo l'implementazione della campagna Back to Sleep e la riduzione dei casi di SIDS dovuti alla posizione prona, l'importanza relativa dell'esposizione in utero al fumo di sigaretta nei confronti della SIDS risulta aumentata (Odds ratio-OR: 3.9; intervallo di confidenza al 95%-IC 95%: 3.8, 4.1); l'effetto è dose dipendente.

Fumare, in gravidanza e dopo la nascita del bambino, rappresenta il singolo fattore di rischio più significativo dopo la posizione prona nel sonno. Il rischio è ancora maggiore quando il genitore fumatore condivide il letto con il lattante, anche se non fuma a letto. Si stima che circa un terzo delle morti per SIDS potrebbe essere evitato se il fumo materno cessasse del tutto a partire dalla gravidanza.

Sembra che il meccanismo alla base di queste alterazioni sia la competizione, nel cervello dei neonati, tra recettori nicotinici e serotoninici, l'alterazione del nucleo arcuato e la produzione di citochine. Anche l'esposizione indiretta al fumo di sigaretta paterno sembra associarsi ad aumentato rischio di SIDS, ancorché maggiormente contenuto (OR: 1.49; IC95%: 1.25, 1.77).

Gli studi sono concordi nel rilevare che l'allattamento si associa a un ridotto rischio di morte improvvisa del neonato (Sudden Infant Death Syndrome-SIDS), ma questo dato non sempre è stato accettato e nel passato le raccomandazioni dell'American Academy of Pediatrics (AAP) per la prevenzione della SIDS non includevano l'allattamento. Nell'ultimo aggiornamento, tuttavia, l'AAP assume una posizione molto chiara in cui si afferma l'effetto dose-dipendente fra allattamento e riduzione del rischio di SIDS.

Ciononostante, fra i professionisti e le professioniste c'è ancora confusione, in parte a causa dei messaggi contraddittori provenienti dagli studi a disposizione, dovuti alla non univoca descrizione dell'esposizione. Raramente negli studi caso-controllo sulla SIDS si trova una definizione di allattamento coerente con quanto suggerito da Organizzazione Mondiale della Sanità: qualunque allattamento, di qualunque durata viene raggruppato insieme all'allattamento esclusivo per 6 mesi generando una evidente approssimazione nella stima dell'effetto.

Un recente studio della the German study of Sudden Infant Death (GeSID), procede alla metanalisi di dati individuali (8 studi caso-controllo, 2267 casi di SIDS, 6837 controlli): nell'analisi aggiustata qualunque allattamento per un periodo inferiore a due mesi non si associa a riduzione del rischio di SIDS (aOR : 0.91; IC95%: 0.68, 1.22), mentre l'associazione diventa statisticamente significativa e in maniera crescente per periodi superiori (qualunque allattamento per 2-4 mesi aOR : 0.60; IC95%: 0.44, 0.82; per 4-6 mesi aOR : 0.40, IC95%: 0.26, 0.63; e >6 mesi aOR : 0.36; IC95%: 0.22, 0.61) l'effetto sia dose dipendente dovrebbe spingere i professionisti e le professioniste a ribadire la raccomandazione dell'AAP di allattare, se possibile almeno per sei mesi in maniera esclusiva (Thompson et al 2017).

Il primo passo per ridurre l'incidenza di SIDS è la prevenzione, lo dimostra la campagna preventiva più importante avviata negli anni '90 in tutto il mondo chiamata Back to sleep, che ha come obiettivo quello di informare i genitori e gli operatori sanitari. Questa campagna pone particolare attenzione sulle raccomandazioni e sui fattori preventivi, ciclicamente aggiornate dalle Società Scientifiche Pediatriche internazionali. Da quando è iniziata la campagna informativa in molti paesi si è avuta una netta e costante riduzione dei casi di SIDS, a volte addirittura fino al 90%. In Italia, in media, vi sono attualmente 0,2-0,5 casi all'anno per ogni 1.000 nati.

Negli ultimi anni anche in Italia grazie a campagne informative basate sui semplici consigli per una "nanna sicura" per i neonati, si è assistito ad una netta riduzione dei casi di SIDS. La Regione Emilia-Romagna, in collaborazione con l'Associazione Semi per la SIDS e il Ministero della Salute, ha

incluso i principali messaggi preventivi per le famiglie in un opuscolo multilingue che viene distribuito alla dimissione dopo il parto.

Figura 3- opuscolo informativo creato e ideato dall'Associazione Semi per la Sids e la Regione Emilia Romagna.



Conclusioni e implicazioni per la pratica

La sindrome della morte in culla è una condizione che si verifica frequentemente soprattutto a livello mondiale, è per questo che le campagne di prevenzione, insieme allo sviluppo tecnologico che negli ultimi anni stiamo osservando in campo medico ci permettono di intervenire in modo attivo sulla prevenzione e sulla gestione di questa sindrome.

In questi termini è importante la figura dei professionisti sanitari e in modo particolare del personale ostetrico e infermieristico che ha tra i suoi obiettivi quello di informare le donne e le coppie sullo stile di vita adeguato, dedicando il tempo necessario a educare e accompagnare soprattutto durante il periodo del puerperio, con l'obiettivo comune di ridurre il rischio di SIDS.

Con l'elaborato si vuole sottolineare l'importanza della prevenzione, resa possibile anche grazie a dei progetti che tutelano la salute materno infantile.

Queste attività devono avere il supporto di tutti gli operatori affinché continuino a lavorare per informare sui comportamenti idonei da tenere sia nel percorso di assistenza in ospedale, fondamentali per poi avere un atteggiamento corretto anche al domicilio.

Per questo nella pratica clinica bisogna fare attenzioni ad alcuni aspetti che sono stati rilevati dal Gruppo Tecnico Interregionale per la SIDS 2008 mod. 2013 Raccomandazioni per la riduzione del rischio di SIDS.

Informare e formare tutti coloro che si occupano dei bambini (fratelli, nonni, baby sitters etc...).

Implementare l'allattamento al seno e al contempo scoraggiare la condivisione del letto.

Diffondere queste raccomandazioni prima della gravidanza (corsi di preparazione al parto) e successivamente nei punti nascita.

Multiculturalità del messaggio: tradurre in più lingue l'opuscolo informativo tenendo presente il confronto con le diverse culture.

I media e le ditte di prodotti per l'infanzia dovrebbero aderire a queste raccomandazioni nella realizzazione dei loro prodotti e nei messaggi promozionali diffusi;

Proseguire la campagna sicuri durante il sonno - Safe to Sleep, (evoluzione della campagna Back to Sleep, ndr);

Continuare la ricerca sulla SIDS e il monitoraggio dei casi.

Data la complessità del tema ci si auspica che in futuro possa essere oggetto della formazione permanente degli operatori sanitari.

Bibliografia

- Gazzetta Ufficiale n°272 del 22-11-2014, legge del 2 Febbraio 2016 n°31, articolo 1, comma 2: Protocollo di indagini e di riscontro diagnostico nella morte improvvisa infantile.
- Home RSC. Sudden infant death syndrome: current perspectives. Intern Med J 2019;49:433-8 (www.SaPeRiDoc.it consultato il 14 Aprile 2022)
- Istituto Superiore di Sanità, epidemiologia per la sanità pubblica, SIDS, 2016 (www.epicentro.iss.it consultato il 13 Aprile 2022)
- Milroy CM, Kepron C. Ten Percent of SIDS Cases are Murder - or are They? Acad Forensic Pathol 2017;7:163-70 (www.PubMed.it consultato il 13 Aprile 2022)
- Ministero della salute. Portale salute bambino e adolescente, 19 Novembre 2021 (www.salute.gov.it: consultato il 13 Aprile 2022)
- Moon RY; Task force on sudden infant death syndrome. SIDS and other sleep-related infant deaths: evidence base for 2016 updated recommendations for a safe infant sleeping environment. Pediatrics 2016;138:e20162940 (www.americanacademyofpediatrics.it consultato il 18 Aprile 2022)
- Thompson JMD, et al. Duration of breastfeeding and risk of sids: an individual participant data meta-analysis. Pediatrics 2017;140:e20171324
- Wright JR Jr. A fresh look at the history of SIDS. Acad Forensic Pathol 2017;7:146-62 (www.PubMed.it consultato il 13 Aprile 2022)



SISOGN

Società Italiana di Scienze
Ostetrico-Ginecologico-
Neonatali

The Official Journal
ISSN 2723-9179

SISOGN The Official Journal [on line] ISSN 2723-9179
December 2022, 02: N. 7

The resumption of sexuality after childbirth: difficulties and remedy

La ripresa della sessualità dopo il parto: difficoltà e rimedi

Francesca Bruno^a, Paola Agnese Mauri^{a b}

^a School of Midwifery, Department of Clinical Sciences and Community Health, Università degli Studi di Milano- Milan, Italy

^b Unit of mother child and newborn health, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico - Milan, Italy

Corresponding Author: Paola Agnese Mauri paola.mauri@unimi.it
via Manfredo Fanti 6, 20122 Milan, Italy – paola.mauri@unimi.it fax number +39 0255036542 tel number +39 0255038599

Copyright:
DOI:

Abstract

Introduction. Sexual health is important in the life of a woman at any age but it can undergo changes that can create problems. In particular, many women suffer from sexual dysfunction that can arise with advancing age or following pregnancy and childbirth.

Objective. The objective of this review is to clarify the resumption of postpartum sexuality, the risk factors for sexual dysfunction and the remedies that can be applied.

Materials and Methods. For this review, 6 articles have been selected and used and they include literary reviews and clinical trials.

Conclusions. We conclude that postpartum is a delicate and important period in a woman's life. The causes that lead to a late resumption of sexuality and sexual dysfunction are multifactorial: for example, vaginal delivery stresses the perineal muscles more and this leads to a greater laxity of these and a greater possibility of pain during intercourse. High-grade perineal lesions are associated with an increased prevalence of sexual dysfunction. Remedies that can be implemented are as follows: training of the perineal muscles and radiofrequency, although the effectiveness of the latter is still being tested. It is important that health professionals are trained to meet the needs of women so as not to underestimate postpartum care

Keywords

Sexual health - postpartum sexuality - sexual dysfunction

Introduzione

L'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) definisce la salute sessuale come uno stato di benessere fisico, emotivo, mentale e sociale legato alla sessualità; non riducibile all'assenza di malattia, disfunzione o infermità.

La funzione sessuale, considerata parte della salute della donna, è una componente essenziale della vita a qualsiasi età ed è un fenomeno multidimensionale che è influenzato da fattori biologici e psicologici (M. Banaei et al, 2019).

In particolare, nella donna, la gravidanza e il parto portano dei cambiamenti biologici, psicologici e sociali che possono alterare la salute sessuale (Gutzeit O. et al, 2019).

Il postpartum è un periodo delicato che necessita di un'assistenza precisa che non deve essere sottovalutata. La donna ha bisogno di essere rassicurata e informata sullo stile di vita che può adottare dopo aver dato alla luce il suo bambino.

Sia dal punto di vista fisico che psicologico può risultare difficile per una donna e per il suo partner tornare ad avere una vita sessuale priva di ostacoli e può capitare che insorga un problema di disfunzione sessuale. Molto spesso la funzione sessuale, già diminuita durante la gravidanza, non ritorna infatti ai livelli di base dopo il parto.

La disfunzione sessuale postpartum può essere considerata una conseguenza della morbidità materna e con morbidità materna si intende "qualsiasi condizione attribuita o aggravata dalla gravidanza e il parto che ha un impatto negativo sul benessere della donna" (C.B. Andreucci et al, 2015).

Gli studi hanno dimostrato che l'89% delle donne riprende l'attività sessuale entro 6 mesi dal parto. I tassi di prevalenza delle disfunzioni sessuali variano dal 41% all'83% a 2-3 mesi dopo il parto al 64% a 6 mesi dopo il parto, non raggiungendo livelli pre-gravidanza del 38%. Alcuni studi indicano che in un arco di più di 18 mesi dopo la nascita, le donne hanno livelli notevolmente più bassi di piacere sessuale e soddisfazione emotiva (Gutzeit O. et al, 2019).

Le cause dei problemi di salute sessuale sono multifattoriali: la modalità di parto, eventuali lacerazioni perineali e la scarsa informazione sono tutti elementi che possono influenzare la ripresa della vita sessuale in una donna.

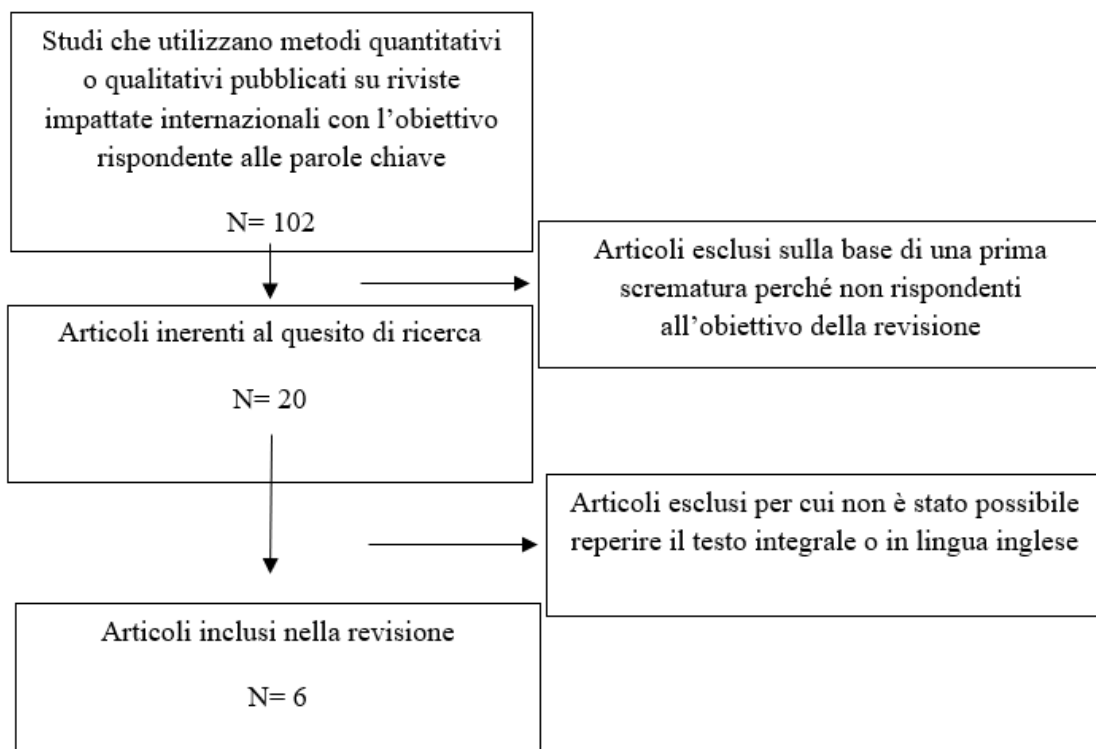
Ci sono però dei metodi che possono avere effetti positivi sulla funzione sessuale postpartum e sulla qualità della vita di una neomamma.

Questa revisione andrà ad analizzare e ad illustrare le complicità che possono insorgere dopo il parto, i fattori di rischio e alcuni rimedi che possono attenuare i disagi nella donna, nella coppia e nella famiglia.

Materiali e Metodi

La revisione in questione è stata effettuata tra aprile 2022 e giugno 2022. Sono stati selezionati 6 articoli come illustra la Figura N. 1 e tutti questi sono stati estratti dal motore di ricerca PubMed. Le parole chiave utilizzate per la ricerca di questi articoli sono state le seguenti: sexuality postpartum, postpartum, pelvic floor postpartum, sexual function postpartum, dyspareunia, sexual disfunction.

Figura N. 1 - Flow chart raffigurante il processo di estrazione della letteratura inerente al quesito di ricerca



Risultati

IL grado di evidenza degli studi analizzati verrà espresso secondo i criteri dettati dalla classificazione dei livelli di evidenza mostrata in Figura 2.

Figura 2 – Livelli di evidenza cui si è fatto riferimento per la compilazione dell'ultima colonna della Tabella 1 d'estrazione. (Tratta da US Agency For Healthcare Research and Quality – AHCPR)

evidenza	livello della prova	grado della raccomandazione	
metanalisi di RCTs	Ia	A	forte
almeno un RCT	Ib		
almeno uno studio clinico ben condotto senza randomizzazione	IIa	B	discreta
almeno un altro tipo di studio clinico ben disegnato quasi sperimentale	IIb		
almeno uno studio clinico ben disegnato non sperimentale	III		
opinioni di comitati di esperti o esperienze di autorità riconosciute	IV	C	debole

La breve revisione narrativa condotta ha estratto 6 articoli che sono stati analizzati nelle loro caratteristiche come riportato in Tabella N. 1 di estrazione.

Tabella 1 – Analisi in sintesi delle fonti esaminate per la stesura della Revisione

N	Autore e anno di pubblicazione - Contesto	Disegno dello studio	Scopo	Materiali e metodi (campionamento e metodo raccolta dati)	Risultati (compresa numerosità e caratteristiche del campione)	Livello della prova
1	Andreucci C.B., J.C. Bussadori, R.C. Pacagnella, D. Cho, V. Filippi, L.Say, J.G.Cecatti – Sexual life and dysfunction after maternal morbidity: a systematic review- Nov 23, 2015.	Revisione sistematica	Indagare aspetti della vita sessuale delle donne dopo il parto	Raccolta di 14 studi pubblicati tra il 1995 e il 2015	Si è dimostrato che la morbidità generale era principalmente correlata al danno perineale maggiore e le donne che soffrivano di morbidità materna avevano più frequentemente dispareunia e riprendevano l'attività sessuale più tardi rispetto alle donne senza morbidità	Ia
2	Bananei M., M. Azizi, A. Moridi, S. Dashti, A.P. Yabandeh, N. Roozbeh – Sexual dysfunction and related factors in pregnancy and postpartum: a systematic review and meta-analysis protocol July 5, 2019.	Revisione sistematica	Mettere alla luce fattori che influenzano disfunzione sessuale nelle donne e offrire strategie che migliorano la qualità della vita delle donne	Raccolta di studi osservazionali tra il 1990 e il 2019	La disfunzione sessuale colpisce circa il 40-45% delle donne. Diversi fattori di rischio influenzano lo sviluppo della disfunzione sessuale e la soddisfazione sessuale delle donne, tra cui salute mentale, relazioni sessuali, funzione sessuale del partner e fattori relativi alla personalità, chirurgia, gravidanza e parto.	Ia
3	Bretelle F., C. Fabre, M.Golka, V.Pauly, B.Roth,V.Bechadergie, J.Blanc – Capacitive-resistive radiofrequency therapy to treat postpartum perineal pain: a randomized study- April 27, 2020.	Studio randomizzato	Valutare la riduzione del dolore perineale dopo il parto vaginale mediante terapia a radiofrequenza capacitativa e resistiva	61 donne primipare o pluripare che presentavano lesioni di almeno secondo grado dopo parto vaginale	La terapia RF non ha avuto un impatto significativo sul dolore perineale a riposo ma ha mostrato una significativa riduzione del disagio perineale durante la deambulazione.	Ib

4	Fuchs A., Iwona Czech, Agnieszka Dulska, Agnieszka Drosdzol-Cop – the impact of motherhood on sexuality- January 29, 2021.	Studio longitudinale	Studiare la prevalenza di disfunzioni sessuali dopo il parto ed eventuale correlazione con tipologia di parto.	398 donne tra maggio 2017 e giugno 2019 sono state sottoposte a un questionario	La gravidanza e il parto riducono significativamente l'attività sessuale femminile abbassando il punteggio FSFI. Il numero di donne che con disfunzioni sessuali aumenta di cinque volte dopo il parto e può persino raggiungere il valore del 40% delle giovani madri. Il ruolo del personale medico nel mantenere la salute sessuale delle donne è estremamente importante.	IIb
5	Gutzeit O, Levy G, Lowenstein L. Postpartum Female Sexual Function: Risk Factors for Postpartum Sexual Dysfunction – December 16, 2019.	Revisione letteraria	Chiarire come la funzione sessuale postpartum è influenzata dalla modalità di parto, dal trauma perineale, dall'episiotomia e dall'allattamento	Studi clinici	Le lesioni di terzo e quarto grado sono fortemente associate a disfunzione sessuale postpartum, L'allattamento ha un effetto leggermente negativo sulla funzione sessuale.	Ia
6	Hadizadeh-Talasaz Z., R. Sadeghi, T. Khadivzadeh – Effect of pelvic floor muscle training on postpartum sexual function and quality of life: A systematic review and meta-analysis of clinical trials – November 2019.	Revisione sistematica e metanalisi degli studi clinici	Rivedere l'effetto dell'esercizio del pavimento pelvico sulla funzione sessuale femminile e sulla qualità di vita nel periodo postpartum	Sono stati inclusi nella revisione 12 articoli	L'allenamento muscolare nelle donne primipare o pluripare può aumentare la funzione sessuale e la qualità di vita nel postpartum.	Ia

Discussione

Disfunzione sessuale postpartum: fattori di rischio e conseguenze

La disfunzione sessuale femminile postpartum è molto diffusa e assume molte forme diverse, tra cui mancanza di desiderio sessuale, alterata eccitazione, incapacità di raggiungere l'orgasmo, dolore durante l'attività sessuale o una combinazione di questi problemi.

Durante i primi mesi di maternità, infatti, si osservano livelli di estrogeni ridotti e livelli elevati di prolattina che non rimangono indifferenti alla vita sessuale della donna: tali variazioni possono portare a importanti problemi sessuali, tra cui secchezza vaginale o lubrificazione insufficiente. Le donne con questo problema spesso soffrono di irritazione vaginale dopo il rapporto sessuale, penetrazione dolorosa, dolore durante il rapporto sessuale con conseguente perdita del desiderio sessuale, mancanza di soddisfazione sessuale, stanchezza (A. Fuchs et al, 2021).

Al contrario, in alcune coppie la vita sessuale dopo il parto potrebbe migliorare e il desiderio sessuale potrebbe aumentare, ma tutto ciò dipende da molti fattori, tra i quali abbiamo l'autoaccettazione e l'autostima della donna nei confronti di alcune parti del suo corpo che hanno subito dei cambiamenti: alcune donne hanno una minor autostima dopo il parto mentre altre si sentono molto più attraenti perché acquisiscono una maggiore consapevolezza del proprio corpo. Ci sono più fattori che possono interferire nella corretta funzione sessuale e tra questi abbiamo il numero di parti, la tipologia di parto, eventuali lacerazioni spontanee o indotte, sfinitimento fisico della donna e fattori psicologici quali depressione postpartum che può colpire un numero elevato di donne.

La disfunzione sessuale porta a una diminuzione della qualità della vita e all'insoddisfazione per gli altri e influisce negativamente sulla salute fisica, psicologica, sociale ed emotiva delle donne. Ignorare questo problema porta anche a un ridotto senso di femminilità, a una ridotta fiducia in se stessi e a problemi sociali tra cui divorzio, criminalità, tossicodipendenza e varie malattie fisiche e mentali (M. Banaei et al, 2019).

Il problema sessuale femminile più comune dopo il parto è la dispareunia, ovvero il dolore durante la penetrazione vaginale, soprattutto dopo la prima gravidanza e nei casi in cui sia stata eseguita un'episiotomia.

Modalità di parto

In uno degli studi più ampi, Griffiths et al hanno valutato 208 donne a 2 anni dal parto, registrando la prevalenza di dispareunia, depressione soggettiva, soddisfazione sessuale, incontinenza urinaria, incontinenza fecale e incontinenza flatulenta. Queste statistiche sono state associate alla modalità di parto. Tramite lo studio è stata dimostrata una significativa diminuzione dei punteggi di soddisfazione sessuale nelle donne sottoposte a parto vaginale rispetto a quelle sottoposte a taglio cesareo elettivo a 2 anni di follow-up. C'è stato anche un aumento significativo della prevalenza di incontinenza urinaria, incontinenza di flatulenza, dispareunia e depressione soggettiva nelle donne che hanno subito un parto vaginale rispetto a quelle che hanno subito un taglio cesareo (Gutzeit O. et al, 2019).

Questo accade perché il parto naturale provoca inizialmente lo stiramento dei muscoli e, di conseguenza, il rilassamento permanente dei muscoli e della fascia del pavimento pelvico. La vagina più sciolta, che è una conseguenza del passaggio della testa fetale attraverso il canale del parto, ha un effetto negativo sul raggiungimento dell'orgasmo (A. Fuchs et al, 2021).

Lesioni perineali

Durante un parto vaginale è molto probabile che si verifichino traumi perineali (solo il 10% delle donne primipare avrà un perineo integro dopo il parto). Sia le lesioni spontanee che l'episiotomia influenzano i rapporti sessuali. Le donne che hanno ricevuto un'episiotomia sono più a rischio di complicanze come la dispareunia e il vaginismo, le quali vengono più comunemente diagnosticate.

La corretta sutura della lacerazione consente alla donna di avere una migliore sessualità postpartum: quindi è importante che l'operatore che ripara la lesione presti molta attenzione in modo da dare una maggiore possibilità di ripresa sessuale alla donna.

La ripresa della sessualità e l'insorgenza di complicanze dipendono ovviamente anche dal grado di lacerazione che si verifica durante il parto vaginale.

Uno studio prospettico nel 2006 con 377 donne primipare ha rilevato che le donne avevano 5 volte meno probabilità di essere sessualmente attive dopo una lesione dello sfintere anale di 3°/4° rispetto alle donne con un perineo intatto (Gutzeit O. et al, 2019).

Una revisione sistematica di 14 studi eseguita nel 2015 da C.B. Andreucci et al ha confrontato donne con lacerazione di 3° o 4° grado con donne senza lesioni gravi. Alcuni di questi studi hanno valutato la dispareunia e si è visto che le donne con lacerazione di 3° o 4° grado soffrivano di dispareunia in modo significativo, più frequente e per una durata maggiore.

La frequenza della dispareunia con grave trauma perineale rispetto alle lacerazioni di 1° e 2° grado a 3 mesi dopo il parto era rispettivamente del 32-55% e del 51-64%.

La frequenza della dispareunia con grave trauma perineale rispetto alle lacerazioni di 1° e 2° grado a 6 mesi dopo il parto era del 18-26% e 26-33%, rispettivamente.

Per quanto riguarda la ripresa dell'attività sessuale, le donne che hanno subito una lesione di terzo e quarto grado hanno impiegato due settimane in più per riprendere l'attività sessuale, rispetto a quelle con lacerazioni minori. Infatti, il tempo medio per riprendere l'attività sessuale quando il parto non ha provocato lesioni gravi è stato di 7 settimane, mentre in seguito a un grave trauma il tempo è salito a 9 settimane (C.B. Andreucci et al, 2015).

Disfunzione sessuale postpartum: rimedi

Il trattamento dei disturbi sessuali può richiedere molto tempo. Le terapie non farmacologiche, come la terapia sessuale e di coppia, gli esercizi per il pavimento pelvico, la psicoterapia, i cambiamenti nello stile di vita, il miglioramento dell'immagine corporea e l'uso di lubrificanti e idratanti vaginali sono estremamente importanti nel periodo postpartum.

Sarebbe opportuno, infatti, da parte dei medici e operatori sanitari che si prendono cura della puerpera, dare queste informazioni alle donne e permettere loro di mettersi in contatto con altri professionisti che potrebbero, in caso di bisogno, aiutare la donna nel trattamento di problematiche sessuali all'interno della coppia.

Il pavimento pelvico è costituito da diversi muscoli che svolgono un ruolo importante nella funzione sessuale femminile e ci sono dei fattori che possono contribuire a danneggiarlo: tra questi abbiamo sicuramente il travaglio e il parto.

È stato riportato che circa il 50% del prolasso degli organi pelvici si verifica a causa del parto, in particolare il 20-26% delle lesioni gravi si verifica dopo il parto vaginale, che può causare debolezza e lassità nei legamenti puboretrali ed uretrali esterni, con conseguenze come incontinenza urinaria e fecale. Queste complicanze possono causare disagi su molti aspetti della vita delle donne, come vita personale, sociale, fisica e sessuale. (Z. Hadizadeh-Talasaz et al, 2019)

I muscoli del pavimento pelvico sono importanti soprattutto nel raggiungimento dell'orgasmo perché servono a fornire un flusso sanguigno sufficiente al clitoride.

Infatti, esistono degli esercizi che si possono eseguire e che permettono di rafforzare i muscoli del pavimento pelvico, migliorando le funzioni sessuali e quindi permettono di trattare la disfunzione del pavimento pelvico andando a prevenire o ad alleviare il danno dei muscoli pelvici postpartum e la disfunzione sessuale che può insorgere. Innanzitutto, per esercizio si intende una serie strutturata di ripetute tensioni e rilassamenti dei muscoli del pavimento pelvico.

Ci sono alcuni meccanismi per spiegare perché l'uso di questi esercizi muscolari del pavimento pelvico può migliorare la funzione sessuale: principalmente rafforzano il muscolo elevatore dell'ano attraverso l'ipertrofia muscolare. Questo muscolo, se più forte, migliora il supporto e riduce il carico imposto sul legamento. Fare esercizi pelvici porta ad aumentare il flusso sanguigno al pavimento pelvico, aiuta a velocizzare la guarigione e la rivascolarizzazione delle cellule e dei tessuti danneggiati (Z. Hadizadeh-Talasaz et al, 2019).

Una recensione condotta da Z.Hadizadeh-Talasaz et al nel 2019 ha raggruppato diversi studi e indagato gli effetti degli esercizi del pavimento pelvico sulla funzione sessuale femminile e sulla qualità della vita nel periodo postpartum: si è registrato un aumento significativo della funzione sessuale quando sono stati utilizzati degli esercizi muscolari del pavimento pelvico.

Ovviamente per far sì che le donne dopo il parto non vadano incontro a problematiche di questo tipo, sarebbe opportuno che gli operatori sanitari le incoraggiassero a fare esercizio già da subito e prestassero maggiore attenzione sulla loro funzione sessuale e di conseguenza sulla possibile insorgenza di disfunzione e quindi sulla compromissione della loro qualità di vita. Bisognerebbe creare infatti dei programmi di istruzione, per favorire la corretta informazione della donna e della coppia.

Oltre agli esercizi per i muscoli del pavimento pelvico sono state indagate altre metodiche atte a ridurre e alleviare il dolore perineale nelle donne che hanno partorito da poco: in questa maniera si può andare a ridurre l'assunzione di farmaci che, anche se efficaci, possono interferire con l'allattamento al seno.

Tra giugno 2017 e ottobre 2017 è stato eseguito da F.Bretelle et al, presso l'Ospedale Universitario Centro Nord di Marsiglia uno studio randomizzato che ha coinvolto 61 donne primipare o pluripare che presentavano lacerazioni almeno di secondo grado o episiotomie in seguito a parto vaginale. Lo scopo principale di questo studio era valutare l'efficacia della terapia a radiofrequenza sul dolore perineale postpartum.

Le onde ad alta frequenza penetrano in profondità nei tessuti e aumentano sia gli scambi che la temperatura ed è stato dimostrato che ciò aumenta la vascolarizzazione e riduce l'infiammazione e il gonfiore, accelera il processo di guarigione e fornisce sollievo dal dolore.

Lo studio in realtà non ha avuto un impatto significativo sul dolore perineale a riposo ma ha mostrato una significativa riduzione del disagio perineale durante la deambulazione e potrebbe quindi essere un rimedio che permette di dimezzare l'uso di analgesici migliorando il benessere nel periodo postpartum (F.Bretelle et al, 2020).

Conclusioni e implicazioni per la pratica clinica

Con questa revisione si è dimostrato che il postpartum, essendo un periodo delicato e importante, necessita di un'attenta assistenza che non deve essere sottovalutata ma che spesso lo è.

Molte sono le complicanze che possono presentarsi dopo il parto e che possono compromettere la qualità di vita della donna, della coppia e della nuova famiglia. Complicanze fisiche possono poi far sorgere conseguenti problematiche psicologiche, sociali e relazionali.

È giusto che le donne siano informate sulle eventuali complicanze e su eventuali metodi che possono essere applicati per prevenire o trattare queste problematiche. Inoltre, sarebbe efficace favorire studi che puntino ad indagare nuove metodiche di alleviamento del dolore, come per esempio la radiofrequenza che è stata illustrata in questa revisione.

Molte donne non vengono seguite abbastanza perché si pensa che tutto finisca con la nascita del bambino, che la donna sia finalmente libera. Ovviamente non è così, la donna in questo momento ha bisogno di una continuità assistenziale sia per quanto riguarda se stessa che il suo bambino. Questo perché ci sono molte preoccupazioni che possono invadere e che sicuramente invadono la mente di una neomamma ed è compito degli operatori sanitari che hanno seguito la donna fino al parto assicurarsi che le venga offerta la possibilità di essere aiutata nel momento del bisogno, che abbia qualcuno da contattare pronto ad aiutarla. Sarebbe opportuno formare al meglio il personale sanitario per quanto riguarda l'assistenza postpartum e trasmettere loro l'importanza di questo periodo che, spesso e volentieri, viene un po' dimenticato.

Bibliografia

- Andreucci C.B., J.C. Bussadori, R.C. Pacagnella, D. Cho, V. Filippi, L.Say, Cecatti J.G. – sexual life and dysfunction after maternal morbidity: a systematic review- Nov 23, 2015.
- Bananei M., M. Azizi, A. Moridi, S. Dashti, A.P. Yabandeh, N. Roozbeh – Sexual dysfunction and related factors in pregnancy and postpartum: a systematic review and meta-analysis protocol July 5, 2019.
- Bretelle F., C. Fabre, Golka M., Pauly V., Roth B., Bechadergue V., Blanc J.– Capacitive-resistive radiofrequency therapy to treat postpartum perineal pain: a randomized study- April 27, 2020.
- Fuchs A., Iwona Czech, Agnieszka Dulcka, Agnieszka Drosdzol-Cop – the impact of motherhood on sexuality- January 29, 2021.
- Gutzeit O, Levy G, Lowenstein L. Postpartum Female Sexual Function: Risk Factors for Postpartum Sexual Dysfunction – December 16, 2019.
- Hadizadeh-Talasaz Z., R. Sadeghi, T. Khadivzadeh – Effect of pelvic floor muscle training on postpartum sexual function and quality of life: A systematic review and meta-analysis of clinical trials – November 2019.



SISOGN

Società Italiana di Scienze
Ostetrico-Ginecologico-
Neonatali

The Official Journal
ISSN 2723-9179

SISOGN The Official Journal [on line] ISSN 2723-9179
December 2022, 02: N. 7

Vanishing Twin Syndrome: maternal and perinatal outcomes. A brief narrative review

Vanishing Twin Syndrome: esiti materni e perinatali. Breve revisione narrativa

Laura Caccialanza^a, Paola Agnese Mauri^{a b}

Corresponding Author: Paola Agnese Mauri paola.mauri@unimi.it
via Manfredo Fanti 6, 20122 Milan, Italy – paola.mauri@unimi.it fax number +39 0255036542 tel number +39 0255038599

Copyright:
DOI:

Abstract

Vanishing twin syndrome is a phenomenon that involves multiple pregnancy, which during the first trimester of pregnancy suffers the loss of the co-twin for a reason apparently inexplicable. There are many theories that try to comprehend how this phenomenon can happen, but especially which risk factors can provide a pregnancy to undergo a similar loss. Unfortunately, evidences about these theories are not yet sure, but according to many studies medically assisted procreation and maternal age could increase the probability of this phenomenon. Another interesting point concerns maternal and perinatal outcomes that anything can cause; although studies about this aspect have many discrepancies, the main risks are premature birth, SGA or low Apgar score and perinatal mortality and morbidity.

Keywords

Vanishing twin syndrome; Midwifery

Introduzione

La sindrome del gemello scomparso (Vanishing Twin Syndrome - VTS) è una condizione in cui all'interno di una coppia di gemelli o in una situazione che comprende più di due embrioni, almeno uno si spegne in utero, scomparendo o venendo riassorbito in parte o completamente. La conseguenza è quella di spontanea riduzione di una gravidanza multipla a singola. In altri termini, il numero degli embrioni concepiti differisce dal numero dei feti che nasceranno. Questo specifico fenomeno avviene nelle gravidanze multiple, soprattutto durante il primo trimestre, entro la dodicesima settimana gestazionale.

È presente circa nella metà delle gravidanze con tre o più sacchi gestazionali, nel 36% delle gravidanze gemellari e nel 20%-30% delle gravidanze da procreazione medicalmente assistita (PMA). (Zarlakhta Zamani, Utsav Parekh, 2021).

Si presume che la reale prevalenza della VTS sia superiore ai dati riportati nella letteratura, poiché molti casi potrebbero non essere stati rilevati se la donna non viene monitorata con esami ecografici sequenziali nel primo trimestre. Nella maggior parte dei casi, infatti, la scomparsa del gemello rimane sconosciuta, cioè la donna resta del tutto inconsapevole del fatto avvenuto.

Anche se gli studi a riguardo sono spesso controversi, si comprende che nella maggior parte dei casi la VTS è direttamente collegata ad outcomes materni e neonatali avversi e rappresenta un fattore di rischio per: morte perinatale, basso peso alla nascita (SGA) e basso punteggio di Apgar, anomalie anatomiche placentari, lesioni neurovascolari (Hillman et al, 2010), rottura prematura delle membrane e parto pretermine. Quest'ultimo è uno dei dati più importanti in quanto il parto pretermine rappresenta una delle cinque cause più frequenti di morte infantile negli Stati Uniti, dal 2011. (Evron et al, 2015)

È anche stato scoperto che la sindrome del gemello scomparso possa alterare i risultati degli esami del primo trimestre che hanno l'obiettivo di ricercare le aneuploidie poiché va ad alterare i valori biochimici, tra cui PAPP-A e beta HCG, le quali risultano più elevate rispetto a una gravidanza singola.

Sono stati identificati diversi fattori di rischio che potrebbero predisporre una gravidanza multipla a diventare singola: tra questi troviamo l'aumento degli embrioni trasferiti nelle gravidanze concepite mediante fecondazione in vitro che provocano un affollamento placentare, un aumento iniziale del numero dei sacchi gestazionali e l'età materna avanzata.

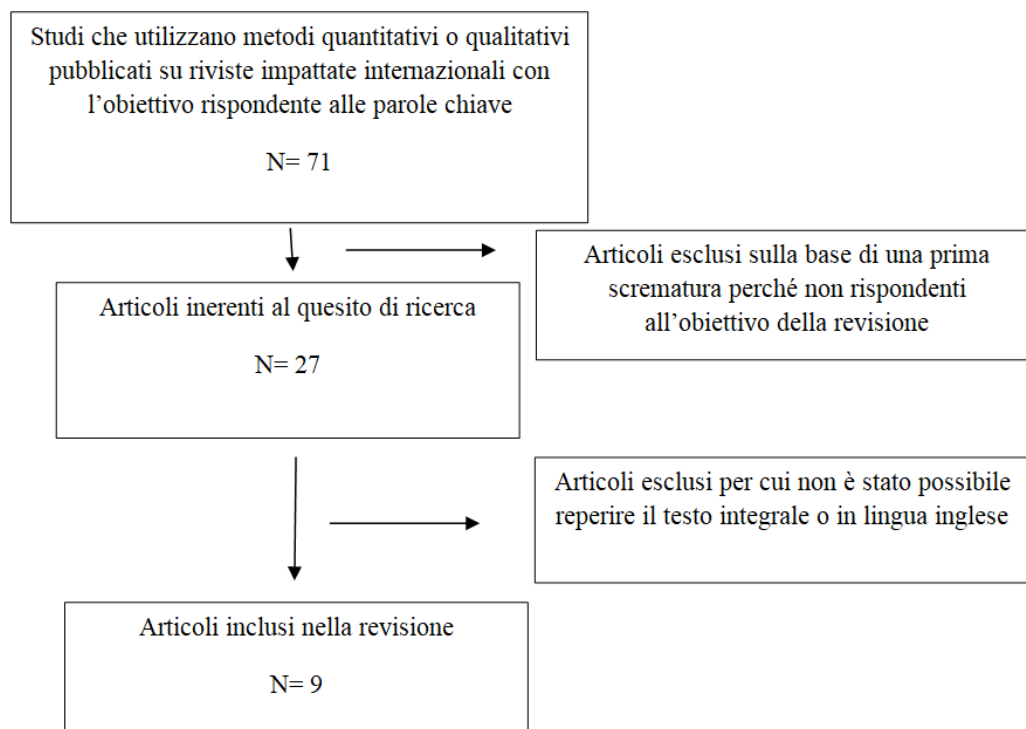
Materiali e Metodi

Questa breve revisione della letteratura è stata realizzata nel mese di luglio 2022, le banche dati consultate sono PubMed, Google Scholar. La key word utilizzata principalmente è stata "Vanishing twin syndrome". Sul motore di ricerca PubMed su un totale di 71 articoli, è stato applicato il filtro "FREE FULL TEXT" per ricercare gli articoli disponibili e infine sulla base degli Abstract e dei titoli sono stati selezionati gli articoli maggiormente inerenti all'argomento centrale.

In particolare, 8 articoli sono stati consultati da PubMed e 1 da Google Scholar, per un totale di 9 articoli consultati e citati.

Al fine di rendere più fluida la comprensione del percorso di selezione del materiale selezionato si rimanda alla Flow Chart (Figura 1).

Figura 1 - Flow chart raffigurante il processo di estrazione della letteratura inerente al quesito di ricerca sul motore di ricerca PubMed (diagramma di flusso) per la scelta della letteratura inerente al quesito di ricerca



Per categorizzare il livello della prova degli studi estratti per questa revisione narrativa si fa riferimento all'Agency For Healthcare Research and Quality (AHCPR), come riportato in Figura 2.

Figura 2 – Livelli di evidenza cui si è fatto riferimento per la compilazione dell'ultima colonna della Tabella 1 d'estrazione. (Tratta da US Agency For Healthcare Research and Quality – AHCPR)

evidenza	livello della prova	grado della raccomandazione	
metanalisi di RCTs	Ia	A	forte
almeno un RCT	Ib		
almeno uno studio clinico ben condotto senza randomizzazione	IIa	B	discreta
almeno un altro tipo di studio clinico ben disegnato quasi sperimentale	IIb		
almeno uno studio clinico ben disegnato non sperimentale	III		
opinioni di comitati di esperti o esperienze di autorità riconosciute	IV	C	debole

Risultati

La revisione narrativa condotta ha estratto 9 articoli, i quali verranno analizzati nelle caratteristiche di autore e anno di pubblicazione, contesto, disegno dello studio, scopo, materiali e metodi, risultati e livello della prova, così come riportato in Tabella n.1 di estrazione.

Tabella N. 1 – Tabella di estrazione - Analisi della letteratura inerente al quesito di ricerca

N progressivo	Autore e anno di pubblicazione - Contesto	Disegno dello studio	Scopo	Materiali e metodi (campionamento e metodo raccolta dati)	Risultati (compresa numerosità e caratteristiche del campione)	Livello della prova
PMID: 35450773	Batsry L. et al, 2022, Israel	Revisione	Indagare il fenomeno in questione, in particolare la diagnosi e le conseguenze ostetriche e perinatali associate	Per la revisione sono stati utilizzati articoli presenti sul motore di ricerca Google Scholar inserendo le parole chiavi seguenti: perinatal outcomes, spontaneous reduction, twin pregnancy, vanishing twin syndrome, multiple pregnancy	L'eziologia della sindrome del gemello scomparso è oscura, ma esistono numerosi fattori di rischio riportati nella letteratura. Gli effetti sugli esiti perinatali sono controversi, ma sembrano relativi a esiti avversi. La placenta delle gravidanze con VTS sono associate a patologie anatomiche e vascolari	IIb
PMID: 33085367	Zamani Z et al, 2021, India	Revisione	Descrivere l'eziologia, l'epidemiologia della sindrome del gemello scomparso, rivederne la fisiopatologia, nonché riassumerne la valutazione e la gestione	Per la revisione sono stati utilizzati articoli presenti sul motore di ricerca PubMed	L'eziologia del VTS è sconosciuta, ma l'età materna avanzata, anomalie cromosomiche, uso di PMA, placente anomale e fattori genetici possono essere fattori di rischio. Le anomalie che provocano la scomparsa del feto sono presenti fin dall'inizio e l'esame ecografico rimane l'unico in grado di diagnosticarla. Non sono necessarie cure mediche particolari soprattutto se avviene nel primo trimestre di gravidanza	IIb
PMID: 32470065	Seong J.S. et al, 2020, Corea	Studio di coorte prospettico multicentrico	Valutare il rischio di parto pretermine totale, il rischio	Lo studio ha valutato all'interno di 12 diverse istituzioni sanitarie, da dicembre 2016 ad	Il gruppo con VTS risulta avere un rischio maggiore di parto pretermine totale, ma anche per	IIb

			di parto pretermine spontaneo e di parto pretermine indicato nel caso di una gravidanza con gemello scomparso	aprile 2018, sono state arruolate donne con gravidanze singole candidate all'identificazione di aneuploidia fetale. Le donne sono state divise in due gruppi: gravidanza con gemello scomparso diventata singola e gravidanza iniziata singola e restata tale. Questo studio è stato approvato dall'Institutional Review Board del Seoul National University Hospital.	parto pretermine spontaneo e per quello indicato rispetto alla gravidanza singola. Questo rischio aumentato è rimasto invariato anche dopo il controllo di fattori di rischio come l'età materna avanzata, il BMI pre-gravidanza, la parità e la modalità di concepimento.	
PMID: 29411344	Timur H. et al, 2018, Turchia	Studio comparativo	Valutare le conseguenze della sindrome del gemello scomparso nelle gravidanze diamniotiche e dicoriali sia per la madre che per il bambino sopravvissuto	Nello studio sono state incluse in totale 711 gravidanze, di cui 51 costituivano il gruppo 1 caratterizzato dalla presenza della sindrome del gemello scomparso, 235 casi di gemelli normali che costituivano il gruppo 2 e 425 gravidanze singole che costituivano il gruppo 3. Le gravidanze con riduzione multifetale e monocoriali sono state escluse dallo studio. I dati raccolti sono i seguenti: età materna, gravità, parità, settimana gestazionale alla nascita, modalità del parto, peso alla nascita, complicanze ostetriche ed esiti materni e perinatali.	Gli esiti avversi perinatali, incluso peso alla nascita molto basso e bassi punteggi di Apgar erano più comuni nel gruppo 1, quindi nel caso di VTS. Le complicanze ostetriche come pre-eclampsia, diabete gestazionale e restrizione della crescita intrauterina erano più elevate nel gruppo 2. VTS sembra essere associata così a basso peso alla nascita e a basso punteggio di Apgar. L'incidenza di grave morbidità e mortalità materna e perinatale nei casi di VTS è simile a quella delle altre gravidanze.	IIb
PMID: 25772775	Evron E. et al, 2015, Israele	Studio di coorte retrospettivo	Valutare se la sindrome del gemello scomparso ha esiti perinatali avversi	Le partorienti sono state divise in tre gruppi: le gravidanze iniziate con due sacchi e diventate spontaneamente singole (VTS), quelle con gemelli dicoriali e quelle singole. Lo studio ha coinvolto 252.994 parti tra gli anni 1988 e 2012	È stato registrato un rischio aumentato per GDM, IUGR, peso alla nascita molto basso, basso punteggio di Apgar e mortalità perinatale nel gruppo VTS, anche dopo aver controllato i fattori confondenti come il trattamento della fertilità e l'età materna.	IIb

PMID: 20584634.	Hillman S.C. et al, 2010, Regno Unito	Revisione	Indagare i rischi a cui il gemello sopravvissuto può andare incontro	Questa revisione è stata realizzando inserendo principalmente le seguenti parole chiavi: intrauterine death, single twin demise, twin pregnancy	La scomparsa di un gemello può predisporre anche l'altro a un rischio legato a un'instabilità emodinamica e quindi a disturbi neurologici. Uno dei più importanti fattori da considerare per valutare il rischio è l'epoca gestazionale in cui il gemello è scomparso e la corionicità della gravidanza: le gravidanze monooriali sono maggiormente a rischio rispetto alle dicoriali, le quali, in assenza di altre patologie ostetriche, possono arrivare a termine di gravidanza senza problematiche particolari.	IIb
PMID: 17931633	Shelb O. et al, 2008, Austria	Studio caso-controllo	Confrontare l'esito di gravidanze singole originate da gestazione gemellare con le gravidanze singole originate da una gestazione singola	Lo studio è stato realizzato in un ospedale generale femminile in Austria e i dati sono stati raccolti con un foglio standardizzato. Un totale di 794 parti singoli dopo PMA, inclusi 46 sopravvissuti alla sindrome del gemello scomparso (gruppo di studio) e 92 gravidanze singole (gruppo di controllo)	È stato riscontrato un rischio maggiore di basso peso alla nascita e SGA nei sopravvissuti alla sindrome del gemello scomparso. Tali gravidanze devono essere attentamente.	IIb
PMID: 15979998	Pinborg A. et al, 2005, Danimarca	Studio di coorte	Valutare i tassi di incidenza del fenomeno del gemello scomparso e confrontare l'esito ostetrico, le sequele neurologiche e la mortalità nei sopravvissuti	Lo studio ha incluso 8542 donne con gravidanza da PMA in corso. Sono state ammesse solo gravidanze con un feto con BCF presente e uno senza, gravidanze con un feto vitale o con due feti vitali. Sono state escluse le gravidanze senza BCF o con più di due feti vitali	Questo studio ha rilevato un rischio aumentato di 1,7 volte di SGA nei gemelli sopravvissuti a VTs, anche il rischio di morte infantile era superiore nei sopravvissuti rispetto alle gestazioni singole. La prevalenza della paralisi cerebrale nei sopravvissuti era due volte superiore rispetto al gruppo delle gravidanze singole. La riduzione spontanea ha conseguenze più gravi per il gemello sopravvissuto quanto più tardi si verifica la scomparsa	IIb

ISSN 0015-0282	Manzur MD A. et al, 1994, California	Studio di coorte	Valutare l'incidenza della riduzione spontanea dell'embrione e l'esito ostetrico e neonatale nelle gestazioni di tre embrioni dopo le tecniche di riproduzione assistita	Sono stati osservati gli esiti spontanei di 38 gravidanze con tre sacchi gestazionali	Spontaneamente circa il 50% delle gravidanze considerate sperimenta un riassorbimento dell'embrione,	IIb
-------------------	--	---------------------	---	--	--	-----

Discussione

I progressi della tecnologia degli ultrasuoni raggiunti nel corso degli anni insieme al sempre più frequente uso nella pratica clinica di routine dell'ecografia vaginale nei confronti della valutazione iniziale della gravidanza hanno confermato il fenomeno noto come sindrome del gemello scomparso (Vanishing Twin Syndrome, VTS), identificato per la prima volta da Stoeckel nel 1945. (Linoy Batsry a Yoav Yinon, 2022)

Il gemello scomparso può avere i seguenti esiti:

- 1- Riassorbimento: è la spiegazione più probabile nel caso della scomparsa del sacco gestazionale. L'incidenza del riassorbimento è ancora sconosciuta. Diversi studi dimostrano che può essere già osservato dalla settimana fino alla dodicesima settimana gestazionale. Questo esito avviene principalmente nel primo trimestre e non coinvolge il co-gemello.
- 2- Ovulo rovinato: è la condizione in cui all'interno del sacco gestazionale non viene visualizzato nessun embrione tramite ecografia. Spesso accade che le gravidanze che hanno subito la scomparsa di un feto sono successivamente risultate essere gravidanze anembrioniche coesistenti con una gravidanza normale.
- 3- Feto papiraceo: è un feto mummificato, compresso e appiattito associato all'altro feto vitale. Questo è il caso della morte che avviene all'inizio del secondo trimestre e che, a volte, macerando, può essere collegato a molte delle malformazioni fetali del gemello sopravvissuto, tramite un meccanismo ancora sconosciuto.

La diagnosi si basa su due esami ecografici sequenziali, il primo a 6-7 settimane gestazionali, il quale dimostra una gestazione gemellare e il secondo alla fine del primo trimestre, che conferma la presenza di un feto singolo con attività cardiaca, con la conseguente scomparsa dell'altro. Il sanguinamento vaginale rappresenta un fattore di rischio e l'unico segno clinico descritto in letteratura che possa ricondurre alla VTS, ma è importante sottolineare che nella maggior parte dei casi resta asintomatica.

La VTS è maggiormente individuata in gravidanze da PMA rispetto alle gravidanze che insorgono spontaneamente soprattutto perché le prime sono monitorate di routine da valutazioni ecografiche precoci e frequenti, ma anche perché il rischio aumenta in modo direttamente proporzionale rispetto al numero di embrioni trasferiti. (Linoy Batsry a Yoav Yinon, 2022). È stato calcolato un tasso di riduzione spontanea circa del 50% in 38 gravidanze con tre embrioni concepite con la tecnologia della riproduzione medicalmente assistita. (Manzur et al, 2016). Un ulteriore fattore di rischio è l'età materna avanzata, nonché una storia anamnestica di perdite di gravidanza ricorrenti.

Ci sono molteplici ragioni che potrebbero spiegare l'eziologia della sindrome del gemello scomparso, ma tutto ciò è ancora poco certo. Le principali ipotesi che sono state generate sono le seguenti:

- Distacco, degenerazione placentare, anomalie placentari (come placente di piccole dimensioni < 10° percentile) o anomalie del funicolo, come l'inserzione velamentosa;
- anomalia cromosomica o strutturale congenita;
- sito di impianto non appropriato
- sanguinamento intrauterino
- infezione
- patologie croniche materne come disturbi ipertensivi (pre-eclampsia) o trombofilia

Bisogna distinguere le perdite fetali che si verificano nel secondo o terzo trimestre (morte ante partum gemellare > 14 settimane di gestazione) dalla VTS, la quale fa riferimento ad una scomparsa che avviene nel primo trimestre, visto che nel primo caso gli eventi avversi sono probabilmente causati dall'assorbimento dei tessuti feto-placentari necrotici e dal rilascio di citochine e prostaglandine.

Per quanto riguarda ciò che la VTS comporta, gli studi riportano che i principali fattori di rischio associati sono: morte perinatale, basso peso alla nascita (SGA), anomalie anatomiche placentari, malformazioni dello sviluppo corticale in gemelli moncoriali, perdite ematiche vaginali, rottura prematura delle membrane e parto pretermine. Scoperte recenti hanno confermato, inoltre, che le gravidanze VTS erano associate anche a un tasso di pre-eclampsia più elevato e di diabete gestazionale (Seong et al, 2020).

Ci sono varie teorie che provano a spiegare gli esiti ostetrici e perinatali come peggiori nelle gravidanze VTS; queste fanno riferimento all'affollamento precoce dell'impianto, che porta a un sito di impianto sfavorevole, un'invasione anormale del trofoblasto, insufficienza placentare che possono portare a IUGR e pre-eclampsia. (Linoy Batsry a Yoav Yinon, 2022).

È stato anche ipotizzato che la scomparsa fetale nel primo trimestre potrebbe causare un'inflammatione cronica all'interno dell'ambiente intrauterino che porta a una successiva restrizione della crescita fetale e alla nascita pretermine del gemello sopravvissuto. (Shelb M.D. et al, 2007). Inoltre, la scomparsa di un gemello innesca le cascate della coagulazione, le quali determinano una condizione pro coagulante con conseguente compromissione della perfusione utero placentare.

La tempistica della perdita del co-gemello così come la modalità di concepimento possono influenzare gli esiti perinatali e ostetrici delle gravidanze VTS, in particolare questi peggiorano con l'aumentare dell'età gestazionale al momento della scomparsa. La corionicità è un ulteriore fattore importante, in quanto la prognosi per i gemelli moncoriali è più sfavorevole e associata ad un alto rischio di progressione verso una doppia morte fetale intrauterina per il fatto che esiste una circolazione placentare comunicante e il rischio di trasfusione gemello-gemello (TTTS) è maggiore, così di conseguenza anche il rischio di morte del co-gemello aumenta del 12%, mentre per le gravidanze dicoriali solo del 4% (S.C. Hillman et al, 2010).

Conclusioni e implicazioni per la pratica

Il lavoro di equipe nell'ambito sanitario, determinato dalla collaborazione tra professionisti come ostetrica, ginecologo, infermiera e personale clinico, è essenziale anche se non sono necessarie cure mediche speciali per una gravidanza gemellare scomparsa senza particolari complicazioni quando il gemello viene perso durante il primo trimestre di gravidanza, cioè quando si tratta di Vanishing Twin Syndrome. La madre può manifestare perdite ematiche vaginali, spotting, mal di schiena o dolore pelvico, mentre l'altro feto ha buone probabilità di essere partorito normalmente. (Zarlakhta Zamani ; Utsav Parekh, 2021)

D'altra parte, le possibilità di complicazione per l'altro gemello crescono se la morte si verifica più tardi nella gestazione.

È importante assicurarsi tramite visita ecografica che si tratti veramente di un gemello scomparso all'inizio della gravidanza, dato che spesso si può erroneamente confondere una qualsiasi patologia della placenta, come ad esempio le cisti placentari, con un sacco gestazionale aggiuntivo e quindi fare diagnosi di una gravidanza gemellare; è essenziale anche controllare la placenta dopo il parto del gemello vitale per poter conoscere le caratteristiche del gemello smarrito, anche se l'ecografia rimane l'unico strumento per diagnosticare veramente la scomparsa.

Successivamente alla perdita del gemello, si consiglia di sottoporsi a controlli regolari prenatali per valutare la gravidanza e conoscere le anomalie fetali associate alla morte. Tuttavia, la maggior parte delle gravidanze gemellari con VTS vengono condotte senza complicazioni fino al parto. Deve essere utilizzato un approccio interprofessionale all'assistenza sanitaria della donna per prevenire errori e migliorare i risultati sanitari attraverso la comunicazione, l'aggiornamento sullo stato di salute attuale della donna, la valutazione fisica e diagnostica, nonché il suo benessere mentale.

Bibliografia

- Dawson K, Tafo A, Štulhofer A. Adolescent sexual aggressiveness and pornography use: A longitudinal assessment. *Aggress Behav*. 2019 Nov;45(6):587-597. doi: 10.1002/ab.21854. Epub 2019 Aug 20. PMID: 31432547.
- Ferguson CJ, Hartley RD. Pornography and Sexual Aggression: Can Meta-Analysis Find a Link? *Trauma Violence Abuse*. 2020 Jul 21:1524838020942754. doi: 10.1177/1524838020942754. Epub ahead of print. PMID: 32691692.
- Gibbels C, Kneer J, Hartmann U, Krueger THC. State of the Art Treatment Options for Actual and Potential Sexual Offenders and New Prevention Strategies. *J Psychiatr Pract*. 2019 Jul;25(4):242-257. doi: 10.1097/PRA.0000000000000395. PMID: 31291205.
- Lundgren R, Amin A. Addressing intimate partner violence and sexual violence among adolescents: emerging evidence of effectiveness. *J Adolesc Health*. 2015 Jan;56(1 Suppl): S42-50. doi: 10.1016/j.jadohealth.2014.08.012. PMID: 25528978. (CITAZIONE DI 1,3)
- Malamuth NM, Addison T, Koss M. Pornography and sexual aggression: are there reliable effects and can we understand them? *Annu Rev Sex Res*. 2000; 11:26-91. PMID: 11351835.
- Rodenhizer KAE, Edwards KM. The Impacts of Sexual Media Exposure on Adolescent and Emerging Adults' Dating and Sexual Violence Attitudes and Behaviors: A Critical Review of the Literature. *Trauma Violence Abuse*. 2019 Oct;20(4):439-452. doi: 10.1177/1524838017717745. Epub 2017 Jul 13. PMID: 29333966.
- Romito P, Beltramini L. Factors Associated With Exposure to Violent or Degrading Pornography Among High School Students. *J Sch Nurs*. 2015 Aug;31(4):280-90. doi: 10.1177/1059840514563313. Epub 2015 Jan 6. PMID: 25563576.
- Rostad WL, Gittins-Stone D, Huntington C, Rizzo CJ, Pearlman D, Orchowski L. The Association Between Exposure to Violent Pornography and Teen Dating Violence in Grade 10 High School Students. *Arch Sex Behav*. 2019 Oct;48(7):2137-2147. doi: 10.1007/s10508-019-1435-4. Epub 2019 Jul 15. PMID: 31309432; PMCID: PMC6751001.
- Stanley N, Barter C, Wood M, Aghtaie N, Larkins C, Lanau A, Överlien C. Pornography, Sexual Coercion and Abuse and Sexting in Young People's Intimate Relationships: A European Study. *J Interpers Violence*. 2018 Oct;33(19):2919-2944. doi: 10.1177/0886260516633204. Epub 2016 Mar 6. PMID: 26951609.
- Sun C, Bridges A, Johnson JA, Ezzell MB. Pornography and the Male Sexual Script: An Analysis of Consumption and Sexual Relations. *Arch Sex Behav*. 2016 May;45(4):983-94. doi: 10.1007/s10508-014-0391-2. Epub 2014 Dec 3. Erratum in: *Arch Sex Behav*. 2016 May;45(4):995. PMID: 25466233.
- Wright PJ, Tokunaga RS. Men's Objectifying Media Consumption, Objectification of Women, and Attitudes Supportive of Violence Against Women. *Arch Sex Behav*. 2016 May;45(4):955-64. doi: 10.1007/s10508-015-0644-8. Epub 2015 Nov 19. PMID: 26585169.



SISOGN

Società Italiana di Scienze
Ostetrico-Ginecologico-
Neonatali

The Official Journal
ISSN 2723-9179

SISOGN The Official Journal [on line] ISSN 2723-9179
December 2022, 02: N. 7

Human papilloma virus and tobacco smoke

Papilloma virus umano e fumo di tabacco

Beatrice Cecchin^a, Paola Agnese Mauri^{a b}

^a School of Midwifery, Department of Clinical Sciences and Community Health, Università degli Studi di Milano- Milan, Italy

^b Unit of mother child and newborn health, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico - Milan, Italy

Corresponding Author: Paola Agnese Mauri paola.mauri@unimi.it
via Manfredo Fanti 6, 20122 Milan, Italy – paola.mauri@unimi.it fax number +39 0255036542 tel number +39 0255038599

Copyright:
DOI:

Abstract

Cervical cancer is one of the most common among women worldwide. Its etiology is recognized in the human papillomavirus infection (HPV) which seeps into the skin and mucous membranes of the genitals through local lesions. Casual association between the two factors has been ascertained to 99.7%, nevertheless infection alone isn't always conducive to cervical cancer, external factors which can facilitate oncogene processes and HPV cancerogenesis are in fact quite relevant, chief among these is tobacco consumption, both from active and passive smoking, as it contains carcinogenic substances recognized to be promoters of the virus's replicative mechanisms. Recent studies have however shown that tobacco exposure, and in particular nicotine consumption, can actually have a positive effect against some inflammatory and neurological diseases. Within these studies the interaction between HPV and smoking, and tobacco's effect on the virus and host cell have been declared as to inform on HPV's oncogene capacity and smoking's harmful and irreversible side effects.

Keywords

Human Papilloma; Tobacco; Pregnancy; Outcomes

Introduzione

Il cancro alla cervice è il quarto tumore più comunemente diagnosticato nelle donne di tutto il mondo con più di mezzo milione di nuovi casi, e circa 275 000 decessi, tra le donne ogni anno. La quasi totalità (80% ca) dei decessi si verifica nei Paesi in via di sviluppo quali Sud-America, Africa sub-sahariana e India. I tassi di mortalità sono particolarmente elevati in Cile e in Messico, mentre in Paesi come Argentina e Porto Rico sono abbastanza controllati. Negli USA si verificano circa 30 000 casi annui di carcinoma cervicale, tra cui più di 1/3 rappresentano i decessi. In Italia si contano, invece, quasi 2500 casi annui, cioè l'1,3% di tutti i tumori diagnosticati nelle donne, con una mortalità del 32% (ISTAT 2017).

Si tratta della neoplasia maligna che interessa il collo dell'utero (Bosch, F.X. et al. 2007) e che si manifesta inizialmente con lesioni epiteliali locali, le quali, attraverso una lenta e progressiva evoluzione, diventano poi cellule neoplasiche intraepiteliali (CIN). La proliferazione delle cellule può fermarsi localmente e determinare un carcinoma cervicale in situ oppure progredire in un

carcinoma invasivo comprendente anche altri tessuti e aumentando quindi il grado di gravità della patologia (CIN I, II e III).

L'acquisizione dell'infezione genitale da papillomavirus umano (HPV) è la causa primaria per lo sviluppo del carcinoma cervicale: la relazione causale tra l'infezione da HPV e il cancro cervicale è ben documentata negli studi epidemiologici, con rilevazione fino al 99,7% delle neoplasie cervicali (Walboomers J.M., et al. 1999). Tuttavia, l'infezione da HPV da sola è insufficiente per lo sviluppo del cancro cervicale: si stima che l'80% delle donne acquisirà un'infezione da HPV durante la loro vita, seppur la maggior parte di queste siano transitorie, con solo una minoranza che provoca un cancro cervicale riconoscibile (Schiffman M., et al. 2003). Pertanto, sono necessari cofattori aggiuntivi per lo sviluppo del cancro cervicale quali ad esempio il fumo di tabacco, il consumo di alcol e fattori ambientali o agenti patogeni (infezioni virali).

L'Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro ha infatti classificato il fumo di tabacco come una delle cause di cancro cervicale (Gruppo I.W. 2004). Si stima che l'11,8% dei decessi per cancro cervicale siano attribuibili al fumo e che le donne fumatrici abbiano un rischio fino a due volte aumentato di sviluppare il cancro cervicale rispetto alle donne non fumatrici. Il contatto con il fumo comprende sia fumo di tabacco tradizionale, quindi l'esposizione attiva al fumo di sigaretta, sia fumo di tabacco inalato per esposizione passiva, definita "side stream": in entrambi i casi si è visto che sia il fumo tradizionale che il fumo side stream contengono miscele eterogenee di circa 5000 composti chimici, con diverse dozzine di agenti cancerogeni, carcinogeni, mutageni e promotori tumorali (Hecht S.S. 2003).

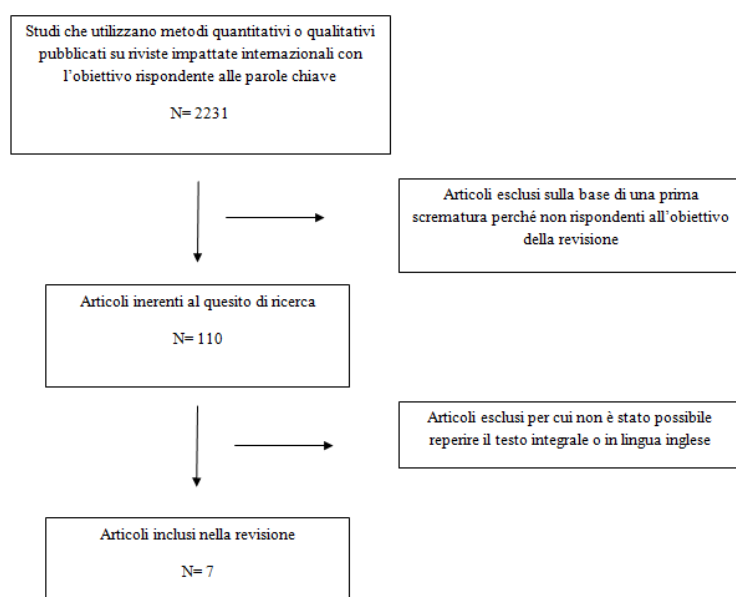
Il fumo di tabacco contribuisce infatti all'insorgenza del carcinoma cervicale promuovendo i cambiamenti virali e correlati all'ospite coinvolti nei processi di carcinogenesi: il fumo influenza la replicazione dell'HPV alterando l'espressione genica cellulare, influenza i cambiamenti a livello del DNA che favoriscono il ruolo oncogeno dell'HPV e influisce negativamente sulla risposta immunitaria dell'ospite.

Materiali e Metodi

La presente revisione è stata eseguita in Aprile 2022 utilizzando principalmente come banca dati PUBMED. Nel motore di ricerca sono state inserite le parole chiave HPV AND SMOKE con 2231 risultati totali.

Si sono applicati i filtri FREE FULL TEXT ottenendo 1011 articoli, REVIEW e RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL, che ha filtrato altresì 125 articoli con ricerche selezionate ulteriormente nel periodo 2008-2022, dando come risultato 110 articoli totali. Solamente 7 di questi sono stati selezionati attentamente per poter effettuare la revisione narrativa come riassunto nella flow chart riportata in Figura N. 1.

Figura 1. Flow chart per la scelta della letteratura inerente al quesito di ricerca.



IL grado di evidenza degli studi analizzati verrà espresso secondo i criteri dettati dalla classificazione dei livelli di evidenza mostrata in Figura 2.

Figura 2 – Livelli di evidenza cui si è fatto riferimento per la compilazione dell'ultima colonna della Tabella 1 d'estrazione. (Tratta da US Agency For Healthcare Research and Quality – AHCPR)

evidenza	livello della prova	grado della raccomandazione	
metanalisi di RCTs	Ia	A	forte
almeno un RCT	Ib		
almeno uno studio clinico ben condotto senza randomizzazione	IIa	B	discreta
almeno un altro tipo di studio clinico ben disegnato quasi sperimentale	IIb		
almeno uno studio clinico ben disegnato non sperimentale	III		
opinioni di comitati di esperti o esperienze di autorità riconosciute	IV	C	debole

Risultati

La revisione narrativa condotta ha estratto 7 articoli i quali verranno analizzati nelle caratteristiche di autore, contesto e anno di pubblicazione, disegno dello studio, scopo, materiali e metodi, risultati e livello della prova, così come riportato in Tabella N. 1 di estrazione.

Tabella 1- tabella d'estrazione degli studi selezionati

N progressivo	Autore e anno di pubblicazione - Contesto	Disegno dello studio	Scopo	Materiali e metodi (campionamento e metodo raccolta dati)	Risultati (compresa numerosità e caratteristiche del campione)	Livello della prova
PMID 32781676	Aguyo F et al. 2020, Basilea	Review	Rilevare i meccanismi molecolari coinvolti nella cooperazione tra HPV e fumo di tabacco nei processi di carcinogenesi epiteliale e i modelli di interazione tra i due.	I risultati dello studio condotto sono stati cercati sui database GOOGLE SCHOLAR, PUMED e CROSSREF inserendo le parole chiave CANCRO, CERVICE, HPV, FUMO e TABACCO	L'esposizione al fumo aumenta l'espressione degli oncogeni E6 ed E7, i danni al DNA nelle cellule epiteliali e la replicazione dell'HPV per le sue proprietà immunosoppressive. Il tabacco colpisce inoltre le cellule del SI. L'infezione da HPV è una condizione necessaria ma non sufficiente per la carcinogenesi cervicale. Le donne fumatrici sono più suscettibili.	IIb
PMID 31802062	Siokos AG et al. 2019, Grecia	Studio retrospettivo analitico randomizzato	Studiare gli effetti del fumo attivo, del fumo passivo e dello sperma dei partner sessuali fumatori di tabacco sulla carcinogenesi della cervice uterina.	Lo studio ha valutato i dati ginecologici e ostetrici di 1540 casi clinici e ha raccolto ulteriori informazioni dai pazienti attraverso questionari scritti compilati via telefono, posta o	544 casi su 1.540 donne totali manifestavano anomalie cellulari patologiche, di cui 112 erano lesioni reversibili e lievi. Tra questi, 19 casi erano donne non esposte a fumo, 44 esposte a fumo e 22 esposte al fumo passivo. Dai risultati si nota come	Ib

				interviste personali.	l'esposizione al fumo determini lesioni più gravi ed elevate con una riduzione dell'autodifesa cervicale.	
PMID 28657217	Feng RM et al. 2017, Cina	Studio trasversale analitico randomizzato	Eseguire un'analisi aggregata per esaminare il fumo di sigaretta e l'esposizione passiva al fumo domestico in relazione al rischio di infezione da HPV e neoplasia cervicale di grado 2+.	Sono state analizzate un totale di 16.422 donne, insieme a 2.392 donne HRHPV positive e 381 casi di CIN2+. Gli OR e gli intervalli di confidenza al 95% (CI) sono stati stimati utilizzando modelli di regressione logistica che controllano i fattori di confusione sessuale e non sessuale.	Rilevato un rischio eccessivo tra fumo attivo e infezione da HR-HPV e CIN2+. OR per i fumatori è 1,45 (CI = 1,101,91) e per CIN2+ è di 1,89 (CI = 1,033,44). Sia i fumatori attivi che quelli passivi avevano un aumento del rischio di infezione di 1,57 volte (CI = 1,142,15) e un rischio di CIN2+ di 1,99 volte (CI = 1,02-3,88).	Ila
PMID 26631958	El-Zein M et al, 2015, Canada	Review	Evidenziare le prove dell'impatto dei vaccini, contro i diversi tipi di HPV oncogeni, nel ridurre la prevalenza delle lesioni precancerose cervicali.	I risultati dello studio condotto sono stati cercati sui database GOOGLE SCHOLAR, PUMED e CROSSREF inserendo le parole chiave HPV, VACCINAZIONE HPV, SCREENING HPV, CITOLOGIA, TEST DNA-HPV e CANCRO CERVICALE	La vaccinazione HPV fornisce la massima prevenzione delle malattie associate all'HPV tra giovani donne e maschi. Allo stesso modo, lo screening continuerà a svolgere un ruolo chiave, in continua evoluzione in modo da rimanere utile come attività clinica e di salute pubblica.	IIb
PMID 25064354	Wei L et al. 2014, Cina; USA	Studio sperimentale	Fornire una maggiore comprensione del rischio di esposizione al fumo di tabacco nell'infezione da HPV sottolineando come il fumo di tabacco agisca più direttamente per alterare l'espressione dell'oncogene HR-HPV nelle cellule che mantengono i genomi virali episomali.	Sono stati utilizzati i principali trattamenti di fumo condensato di tabacco (MSTS-C) delle linee cellulari cervicali che mantengono genomi episomali o integrati per modellare l'esposizione al fumo di tabacco all'epitelio cervicale del fumatore.	L'esposizione al fumo di tabacco promuove l'aumento dell'espressione di oncogeni E6 ed E7, danni al DNA, alterazioni dei meccanismi cellulari e tassi di mutazione nelle cellule che mantengono i genomi episomali dell'HPV16.	Ila
PMID 23670332	Galbiatti AL., et al. 2013, Brasile	Review	Determinare i fattori di rischio, le cause, le terapie e le misure di prevenzione per il cancro della testa e del collo.	Fattori di rischio, cause, terapie e misure preventive per questa malattia sono stati cercati sui database PUBMED, MEDLINE e SciELO.	Alcol e tabacco sono ancora in cima ai fattori di rischio. Chirurgia e radioterapia sono le principali opzioni di trattamento, altre terapie mirano a eliminare geneticamente lo sviluppo del tumore.	IIb

					Misure preventive della malattia includono la cessazione del fumo e dell'assunzione di alcol, prevenzione dell'esposizione al tabacco e agli agenti cancerogeni e screening contro l'HPV.	
PMID 19448649	Piao W.Hua, et al. 2009, Cina	Review	Delineare gli effetti della nicotina sul sistema immunitario e le sue influenze su varie malattie neurologiche.	I risultati dello studio condotto sono stati cercati sui database GOOGLE SCHOLAR e PUMED e inserendo le parole chiave NICOTINA, FUMO DI SIGARETTA e SISTEMA IMMUNITARIO	Nonostante il fumo di tabacco sia un importante fattore di rischio, vi è una crescente evidenza che la nicotina abbia un potenziale effetto terapeutico come agente neuroprotettivo e antinfiammatorio. I fumatori sembrano avere una minore incidenza rispetto ad alcune malattie neurodegenerative e infiammatorie.	IIb

Discussione

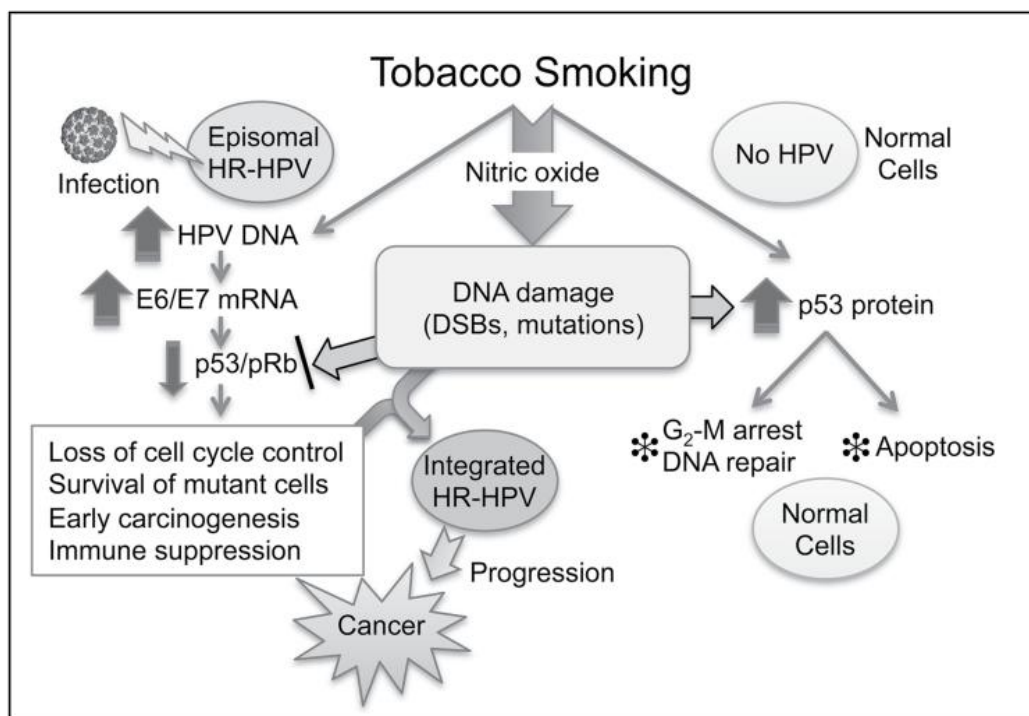
È ormai dimostrata da molteplici studi epidemiologici l'associazione tra la persistenza dell'infezione da papillomavirus umano (HPV) e la manifestazione della neoplasia intraepiteliale cervicale (CIN), così come in altre località quali vagina, vulva, ano e cavità orale. L'HPV è un piccolo virus che appartiene alla famiglia delle Papillomaviridae e il suo genoma è costituito da DNA circolare a doppio filamento. Ad oggi sono stati descritti, caratterizzati e classificati più di 210 genotipi di HPV in cinque generi - α , β , γ , μ , ν - sulla base dell'analisi della loro sequenza del genoma, del tropismo e dell'associazione con diverse malattie (Bzhalava, D et al. 2015). L'HPV entra nelle cellule basali umane attraverso microlesioni dell'epitelio cutaneo o mucoso; questo accade per esempio durante la trasmissione sessuale, fonte di diffusione e contagio del papillomavirus. Ciononostante, l'infezione da HPV sembra essere la causa determinante ma non sufficiente da sola per determinare lo sviluppo di lesioni intraepiteliali cervicali. Benché sia noto che lesioni epiteliali a livello genitale siano più frequenti nelle donne sessualmente attive, si stima che l'80% delle donne svilupperà comunque un'infezione da HPV nella sua vita. Solitamente queste infezioni possono essere ricorrenti ma presentarsi in maniera transitoria e solo poche di queste, supportate da altri fattori di rischio, saranno in grado di provocare cancro cervicale (Schiffman M., et al. 2003). I potenziali cofattori includono il fumo di sigaretta, l'assunzione di alcol, gli effetti ormonali dei contraccettivi orali e della gravidanza, le carenze dietetiche, l'immunosoppressione e l'infiammazione cronica.

Venne ipotizzato per la prima volta, nel 1977, da Winkelstein (epidemiologo statunitense) la correlazione tra fumo di sigaretta e cancro cervicale, identificandolo come potenziale fattore di rischio. Nel 2004, l'Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro ha classificato il fumo di tabacco come causa di cancro cervicale (Gruppo I.W. 2004), stimando che circa l'11,8% dei decessi per cancro cervicale fosse attribuibile al fumo di tabacco. Il contatto al fumo di tabacco include l'esposizione attiva – con la quale il soggetto inala direttamente dalla fonte di tabacco – e l'esposizione passiva – con la quale il soggetto inala il fumo di tabacco da un'estremità spenta di sigaretta o in luoghi di lavoro e ambienti famigliari. In entrambi i casi, è emerso come il fumo di tabacco sia dannoso per le sostanze cancerogene, carcinogene, mutagene e promotori tumorali contenute al suo interno. Secondo uno studio (Hecht S.S., 2004) il legame tra i prodotti del tabacco e i tumori umani deriva da un potente legame di due fattori, quali la nicotina e gli agenti cancerogeni. Senza uno di questi, afferma Hecht, il tabacco sarebbe una merce come tante invece di essere la più grande causa di morte e di cancro prevenibili: la nicotina non è di per sé

cancerogena ma crea tossicità e dipendenza, e questo suo effetto induce le persone a utilizzare continuamente i prodotti del tabacco, i quali contengono molti agenti cancerogeni.

È stato dimostrato che il fumo di tabacco promuove cambiamenti virali e correlati alla cellula ospite coinvolti nei processi di carcinogenesi epiteliale: il fumo influisce sui meccanismi di replicazione dell'HPV, promuove l'espressione degli oncogeni E6 ed E7, altera la risposta immunitaria dell'ospite e danneggia il DNA portando ad un aumento del ruolo oncogeno del virus. Durante il contagio, le particelle virali, attraverso il legame con proteine specifiche sulla membrana cellulare dell'ospite, riescono a cambiare la loro conformazione e a penetrare, con un meccanismo simile alla macropinocitosi, nella cellula ospite. Una volta raggiunto il nucleo, il genoma virale riesce a legarsi al genoma dell'ospite tramite la proteina E2, grazie alla quale l'HPV si replica, alterando i meccanismi di replicazione delle cellule ospiti e i correlati meccanismi di riparazione (Ilves, I 1999; Bastien, N 2000). Questo fattore di trascrizione viene codificato da RNA specifici che regolano anche l'espressione delle oncoproteine E6 ed E7. Quest'ultime permettono i meccanismi di proliferazione, durante la replicazione virale, nell'epitelio cellulare e mantengono un ambiente intracellulare che promuove la replicazione efficiente del genoma virale. Uno studio (Ndisang, D., et al. 2010) ha suggerito che l'esposizione alla nicotina promuove l'espressione di oncoproteine E6 ed E7, migliorando quindi l'attività replicativa del virus. Ciononostante, il meccanismo coinvolto nell'espressione di E6 ed E7 mediato dal fumo di tabacco non è ancora del tutto chiaro. Inoltre, è stato dimostrato (Wei, L, et al. 2014) come l'esposizione al fumo di tabacco riesca a neutralizzare gli effetti protettivi della proteina oncosoppressore p53, lasciando una maggiore suscettibilità delle cellule infette: vedi Figura 3.

Figura 3 – Modello di interazione tra il fumo di tabacco e i processi di carcinogenesi cervicale.

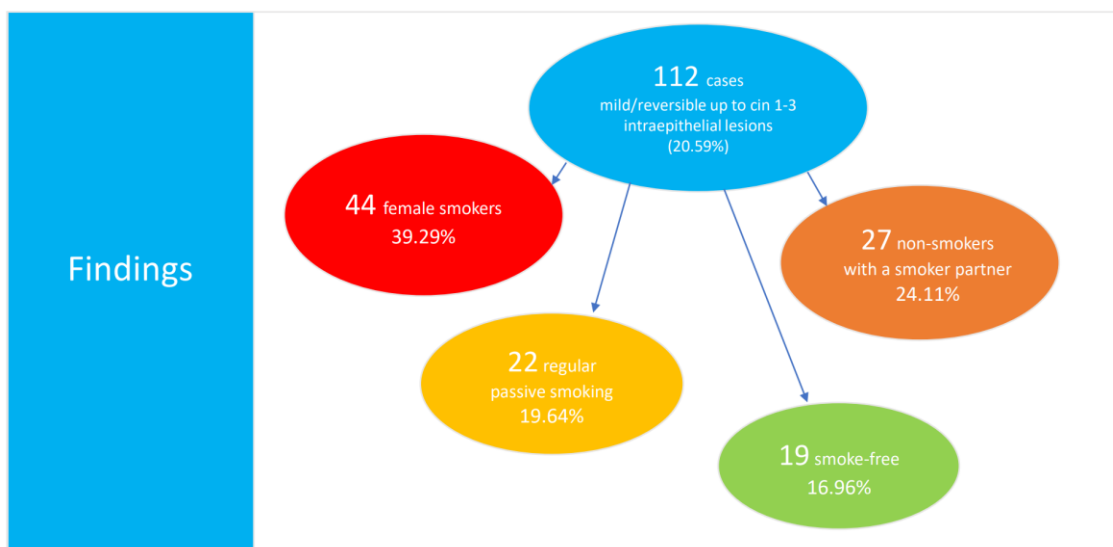


Alam et al. hanno dimostrato, attraverso un esperimento, che il benzo pirene (BaP), un cancerogeno presente nel fumo di tabacco, è in grado di aumentare il numero di virioni e genomi dell'HPV in colture epiteliali di cellule cervicali. Gli autori hanno osservato che alte concentrazioni di BaP hanno comportato un aumento di 10 volte dei titoli virali, mentre basse concentrazioni aumentano il numero di genomi virali. È emerso infine che questo effetto può aumentare la possibilità di diffusione virale e persistenza del microorganismo patogeno. Nel loro insieme, gli studi supportano poi gli effetti immunosoppressivi del fumo di tabacco e di alcuni composti specifici come la nicotina e il BaP, che possono favorire una maggiore suscettibilità alle infezioni e compromettere la risposta immunitaria: viene infatti colpita sia la risposta immunitaria innata sia quella adattativa. Uno studio ha riportato che l'attività delle cellule NK era significativamente diminuita nei soggetti che fumavano (Holt, P.G, et al. 1977; Ferson, M, et al 1979) rispetto ai soggetti

non fumatori. Lo stesso studio ha poi riportato una diminuzione della quantità di anticorpi sierici nei soggetti che fumavano, spiegando, almeno in parte, una maggiore suscettibilità alle infezioni. Per di più, è stata verificata una riduzione delle cellule di Langerhans e delle cellule T helper nella zona di trasformazione della cervice uterina per le donne che fumavano, rilevando una diminuzione della capacità del sistema immunitario di indurre la clearance dell'HPV in quella zona. È stato inoltre dimostrato che il tabacco determina effetti immunosoppressivi diretti sulle cellule T, aumentando la percentuale di cellule T CD8 + e abbassando le cellule T CD4 +. È poi interessante notare come, in uno studio condotto da Wei et al., sia stato trovato un aumento delle mutazioni del DNA e rotture a doppio filamento nelle cellule cervicali che ospitano genoma HPV libero, dopo l'esposizione al fumo di tabacco. Poiché si ritiene che p53 sia coinvolto nei processi di riparazione cellulare, è stato dimostrato che il tabacco aumenta i livelli di questo oncosoppressore nelle normali cellule cervicali HPV-negative, attivando così i processi di riparazione del DNA e l'apoptosi protettiva. Al contrario, come riporta la Figura 3, nelle cellule infette da HPV, il fumo di sigaretta induce una diminuzione dell'attività di p53 promuovendo la sovraespressione di oncoproteine virali. Gli autori hanno infine notato che le cellule cervicali che ospitano genoma libero dell'HPV (definito HPV episomiale) sono più suscettibili al danno al DNA, determinato dall'esposizione al fumo, concludendo un effetto più pronunciato delle lesioni precoci. In ogni caso, sia che il soggetto sia esposto attivamente al tabacco perché fumatore, sia che sia esposto passivamente, i danni derivanti dal fumo di tabacco sono in egual modo determinanti e favorevoli i processi di carcinogenesi (Feng. R.M., et al. 2017).

Nel 2019, uno studio condotto in Grecia, ha evidenziato proprio come l'esposizione al fumo sia fortificante e predisponente i processi di carcinogenesi, non solo in caso di esposizione attiva ma anche esposizione passiva o di partner fumatori. Sono stati analizzati 1540 casi clinici di donne tra i 18 e 74 anni, 544 delle quali hanno riportato lesioni patologiche a livello cervicale. Dopo la diagnosi e il trattamento, 112 casi hanno sviluppato diversi tipi di cancro cervicale e lesioni intraepiteliali lievi e/o reversibili. Come evidenziato in Figura 4, di questo gruppo di donne, il 39,29% era fumatrice, il 24,11% erano donne non fumatrici con partner fumatori, il 19,64% erano donne regolarmente esposte a fumo passivo in ambienti di lavoro o familiari e il restante 16,96% erano donne non fumatrici, non esposte regolarmente a fumo passivo con partner non fumatori. È emerso che le donne che manifestavano lesioni intraepiteliali cervicali più gravi erano le donne che, in egual modo, erano esposte a fumo attivo o passivo, sia quelle con partner fumatori.

Figura 4 – Suddivisione in classi delle donne analizzate nello studio a seconda della diversa esposizione al fumo di tabacco.



Tratta da Siokos AG et al. 2019

Nonostante sia ormai chiara l'associazione tra infezione da HPV e cancro cervicale, gli effetti dannosi dell'esposizione attiva al fumo di tabacco, del fumo passivo e l'esposizione ai costituenti del tabacco attraverso un partner fumatore attivo, dovrebbero essere attribuiti alla riduzione dei meccanismi di autodifesa cervicale e all'interruzione generale dell'immunità locale, che provoca l'esposizione della cervice a livelli elevati di nicotina-cotina e sostanze chimiche cancerogene.

presenti nel fumo di tabacco. Inoltre, sono stati rilevati livelli particolarmente aumentati di nicotina e cotinina (derivato della nicotina) nel muco cervicale, nonché nei fluidi dello sperma e della prostata nei soggetti fumatori e nei fumatori passivi: questi indicano che i costituenti del tabacco raggiungono effettivamente la cervice uterina e portano ad una maggiore modificazione del DNA nell'epitelio cervicale, suggerendo prove biochimiche coerenti con il fumo come causa del cancro cervicale. Quindi, si conclude che, anche nel caso di partner fumatore, l'esposizione al tabacco è egualmente nociva poiché determina accumulo di sostanze cancerogene a livello genitale, portando alla promozione dei meccanismi di carcinogenesi e limitando i meccanismi di autodifesa.

Tuttavia, vi è una crescente evidenza che i fumatori hanno una minore incidenza di alcune malattie infiammatorie e neurodegenerative, per la presenza di nicotina nel fumo di tabacco. La nicotina è il principale costituente immunosoppressivo del fumo di sigaretta, che inibisce sia la risposta immunitaria innata che quella adattativa. A differenza del fumo di sigaretta, la nicotina non è ancora considerata cancerogena e può, infatti, avere un potenziale terapeutico come agente neuroprotettivo e antinfiammatorio per alcune malattie. Ciononostante il fumo di sigaretta è la principale causa di malattie prevenibili in tutto il mondo e associabile ad un aumento dell'incidenza di molte infezioni respiratorie acute e croniche, di malattie cardiovascolari, malattie muscolo-scheletriche e altre patologie come il morbo di Crohn e il lupus eritematoso sistemico. Di recente però, è emerso come la nicotina possa avere effetti terapeutici per alcune patologie quali la colite ulcerosa (Birtwistle J. 1996; Birrenbach. T, et al. 2004), il morbo di Parkinson (Quik. M 2004; Quik. M, et al 2006; Park. H.J, et al. 2007; Quik. M, et al 2007), il morbo di Alzheimer (Fratiglioni. L, et al. 2000; Newhouse. P.A., et al 2001; Sabbagh. M.N., et al 2002) e la sclerosi multipla (Shi. F.D., et al. 2009). L'effetto terapeutico della nicotina deriva dal suo meccanismo d'azione: infatti risulta agire in modo simile all'acetilcolina sui recettori nicotinici presenti in molti sistemi di organi, con profondi effetti immunologici. Durante l'ontogenesi, l'esposizione alla nicotina può modulare lo sviluppo e l'attivazione delle cellule T e delle cellule B (Middlebrook AJ, et al. 2002) del sistema immunitario. L'effetto della nicotina sulle cellule immunitarie, tuttavia, è incompletamente caratterizzato e controverso: le differenze di sesso, specie animale, età e manifestazioni della malattia possono alterare gli effetti della nicotina. Il dosaggio, le vie di somministrazione e il tempo possono anche influenzare notevolmente i suoi effetti sull'immunità. Sono però necessari ulteriori studi per chiarire gli effetti della nicotina sul sistema immunitario e su alcune patologie come la sclerosi multipla.

Poiché il fumo è un comportamento sanitario modificabile, che causa migliaia di decessi ogni anno, un notevole beneficio per la salute pubblica può essere derivato dall'avvalersi di opportunità precoci di prevenzione e controllo, tra cui la diffusione di informazioni attraverso l'educazione sanitaria e sessuale per stimolare la modificazione dei comportamenti a rischio: (Galbiatti. A.L.S., et al. 2013) smettere di fumare sigarette, limitare il consumo di alcol, prevenire l'esposizione al fumo di tabacco, evitare l'esposizione agli agenti cancerogeni ambientali e sollecitare alle campagne di screening preventive contro l'HPV già in giovane età, sia nell'uomo che nella donna. Esistono due approcci complementari per la prevenzione del cancro cervicale: la prevenzione primaria, attraverso la vaccinazione per prevenire l'infezione da HPV già a partire dai 12 anni di età sia per le ragazze che per i ragazzi, e la prevenzione secondaria, attraverso lo screening per rilevare e trattare le lesioni precancerose cervicali prima che diventino invasive. Attualmente la prevenzione dell'infezione da HPV è infatti possibile con la disponibilità in commercio di tre diverse vaccinazioni, approvate dalla FDA: il vaccino bivalente contro HPV 16 e 18, il vaccino quadrivalente contro HPV 6, 11, 16 e 18 e il vaccino nonavalente contro ulteriori genotipi HPV. Si sono dimostrati sicuri, immunogenici e altamente efficaci: gli studi hanno appunto fornito prove di validità rispetto alla comparsa dell'infezione HPV e contro lo sviluppo di lesioni intraepiteliali del tratto genitale. Tra i programmi di prevenzione secondaria invece è prevista l'esecuzione del Pap-test nelle donne tra i 25 e i 30 anni da eseguire ogni 3 anni, e l'HPV-DNA test per le donne tra i 30 e i 64 anni da eseguire ogni 5 anni. Per quanto riguarda il trattamento della malattia, invece, la scelta primaria è generalmente la chirurgia, seguita dalla radioterapia e dalla chemioterapia sia con intento curativo che palliativo.

Conclusioni e implicazioni per la pratica clinica

Sebbene sia evidente la dipendenza tra l'infezione da papillomavirus umano (HPV) e il cancro al collo dell'utero, esistono alcuni fattori di rischio che possono facilmente favorire i processi di carcinogenesi cervicale, poiché da sola, l'infezione genitale, si è mostrata insufficiente per lo

sviluppo di neoplasie. Tra questi cofattori si menziona in particolare il fumo di tabacco, elemento tipicamente dannoso e nocivo per la salute e causa di morte più frequente. Si nota come l'esposizione al fumo di tabacco sia in grado di interferire con i meccanismi replicativi del virus, favorendo la replicazione e la capacità oncogena dell'HPV ma al contempo alterare anche i meccanismi di protezione della cellula ospite. Il tabacco infatti provoca danni all'ospite a livello genomico, altera la risposta immunitaria rendendo il soggetto più suscettibile al virus stesso e favorendo l'espressione genica di proteine oncogene E6 ed E7, favorenti la proliferazione virale. I soggetti esposti attivamente al fumo di tabacco perché fumatori, esposti regolarmente a fumo passivo in luoghi di lavoro o ambienti familiari oppure soggetti con partner fumatori, hanno un rischio relativo di 2 volte aumentato di sviluppare cancro alla cervice rispetto a soggetti non fumatori, non esposti regolarmente a fumo passivo e senza partner fumatori. Nonostante il fumo di tabacco preveda sostanze cancerogene e carcinogene, include anche nicotina, che seppur essere tossica e promotrice di processi oncogeni, risulta avere un'azione protettiva rispetto ad alcune patologie infiammatorie e neurodegenerative. I fumatori, infatti, pur essendo più a rischio di sviluppare malattie del tratto respiratorio e cardiocircolatorio, sembrano essere meno colpiti da alcune patologie infiammatorie e neurodegenerative quali morbo di Parkinson, morbo di Alzheimer e colite ulcerosa. Comprensibilmente il contatto con la nicotina risulta essere protettivo o dannoso in base alle circostanze, secondo il sesso, la specie, le condizioni del SI dell'ospite, le condizioni di salute, l'età e così via. È ragionevole quindi attuare modelli di prevenzione primaria e secondaria, comprendenti la diffusione di informazioni e la sollecitazione degli screening contro l'HPV, con lo scopo di limitare questo problema di sanità pubblica.

Bibliografia

- Aguayo F, Muñoz JP, Perez-Dominguez F, Carrillo-Beltrán D, Oliva C, Calaf GM, Blanco R, Nuñez-Acurio D. Interazioni ad alto rischio di papillomavirus umano e fumo di tabacco nella carcinogenesi epiteliale. *Tumori (Basilea)*. 2020 Agosto 6;12(8):2201. DOI: 10.3390/cancers12082201. PMID: 32781676; PMCID: PMC7465661.
- El-Zein M, Richardson L, Franco EL. Screening del cancro cervicale delle popolazioni vaccinate hpv: citologia, test molecolari, entrambi o nessuno. *J Clin Virol*. 2016 Mar;76 Suppl 1(Suppl 1):S62-S68. DOI: 10.1016/j.jcv.2015.11.020. Epub 2015 Nov 18. PMID: 26631958; PMCID: PMC4789074.
- Feng RM, Hu SY, Zhao FH, Zhang R, Zhang X, Wallach AL, Qiao YL. Role of active and passive smoking in high-risk human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse. *J Gynecol Oncol*. 2017 Sep;28(5):e47. doi: 10.3802/jgo.2017.28.e47. Epub 2017 Mar 24. PMID: 28657217; PMCID: PMC5540715.
- Galbiatti AL, Padovani-Junior JA, Maniglia JV, Rodrigues CD, Pavarino EC, Goloni-Bertollo EM. Cancro della testa e del collo: cause, prevenzione e trattamento. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2013 Mar-Apr;79(2):239-47. Inglese, Portoghese. DOI: 10.5935/1808-8694.20130041. PMID: 23670332.
- Piao WH, Campagnolo D, Dayao C, Lukas RJ, Wu J, Shi FD. Nicotina e disturbi neurologici infiammatori. *Acta Pharmacol Sin*. 2009 Giu;30(6):715-22. DOI: 10.1038/aps.2009.67. Epub 2009 maggio 18. PMID: 19448649; PMCID: PMC4002379.
- Siokos AG, Siokou-Siova O, Tzafetas I. Correlazione tra carcinogenesi cervicale e uso del tabacco da parte dei partner sessuali. *Hell J Nucl Med*. 2019 Settembre-Dicembre;22 Suppl 2:184-190. PMID: 31802062.
- Wei L, Griego AM, Chu M, Ozburn MA. Tobacco exposure results in increased E6 and E7 oncogene expression, DNA damage and mutation rates in cells maintaining episomal human papillomavirus 16 genomes. *Carcinogenesis*. 2014 Oct;35(10):2373-81. doi: 10.1093/carcin/bgu156. Epub 2014 Jul 26. PMID: 25064354; PMCID: PMC4178472.



SISOGN

Società Italiana di Scienze
Ostetrico-Ginecologico-
Neonatali

The Official Journal
ISSN 2723-9179

SISOGN The Official Journal [on line] ISSN 2723-9179
December 2022, 02: N. 7

Some psychological implications of infertility

Alcuni risvolti psicologici dell'infertilità

Alice Celant^a, Paola Agnese Mauri^{a,b}

^a School of Midwifery, Department of Clinical Sciences and Community Health, Università degli Studi di Milano- Milan, Italy

^b Unit of mother child and newborn health, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico - Milan, Italy

Corresponding Author: Paola Agnese Mauri paola.mauri@unimi.it
via Manfredo Fanti 6, 20122 Milan, Italy – paola.mauri@unimi.it fax number +39 0255036542 tel number +39 0255038599

Copyright:
DOI:

Abstract

Infertility is a condition that affects a lot of women in today's society, but too often it is faced as a silent battle. It is well known how a condition of infertility can cause stress, but the scientific community is wondering if it is the stress itself affects the chances of conceiving. At the moment recent studies have not shown that stress derived from the experience of seeking for a pregnancy decreases the chances of conception, however it seems that a severe depression may lead to lower rates of pregnancy during treatment with use of Assisted Reproductive Techniques. About 1 in 8 couples uses fertility treatments: even just the search itself, lived in the intimate context of the couple, is perceived with feelings of shame and inadequacy. The choice of many couples to approach this route in private, excluding family and friends, increases even more the fragility of these people. These women, and their male counterparts, suffer from a wide range of psychological problems: depression, sexual dysfunction and poor quality of sex life. Recent studies have shown how infertility itself and pre natal stress factors were also associated with a lower birth weight. Moreover, women and men who can conceive through these techniques, appear to have an increased risk of depression in old age.

Keywords

Infertility; Stress; Depression

Introduzione

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce l'infertilità come l'assenza di concepimento dopo 12/24 mesi di regolari rapporti sessuali mirati non protetti. L'infertilità nel territorio Italiano riguarda circa il 15% delle coppie mentre, nel mondo, circa il 10-12%. Questa patologia può riguardare l'uomo, la donna o entrambi (infertilità di coppia). L'Istituto Superiore di Sanità (ISS) in collaborazione con il Ministero della Salute, promuove studi e ricerche sulle cause ambientali, psicologiche, cliniche, dell'infertilità e promuove campagne di informazione per la sua prevenzione. Le coppie che ricorrono alla Procreazione Medicalmente Assistita sono in aumento nel nostro paese. Secondo la Relazione al Parlamento sulla PMA del 2019, dal 2016 al 2017 sono di più le coppie trattate (da 77.522 a 78.366), i cicli effettuati (da 97.656 a 97.888) e i bambini nati (da

13.582 a 13.973). Per quanto riguarda il sospetto di infertilità o della presenza di patologie, valgono per tutti le indicazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS): dopo un anno di rapporti liberi e non protetti nella coppia se non dovesse accadere niente, è opportuno consultare uno specialista. Se la donna supera i 35 anni, però, il consiglio è di rivolgersi al medico dopo i primi 6 mesi di "tentativi" di concepimento. Il limite si abbassa a sei mesi anche in presenza di alcuni fattori di rischio da valutare singolarmente, come endometriosi, precedenti interventi sull'apparato riproduttivo, infezioni a utero o ovaie. L'età media delle donne che ricorrono alle tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita è tra i 35 e i 39 anni, ed è considerata elevata. Questo perché, purtroppo, con il passare del tempo diminuiscono sia la fertilità che la percentuale di successo della fecondazione.

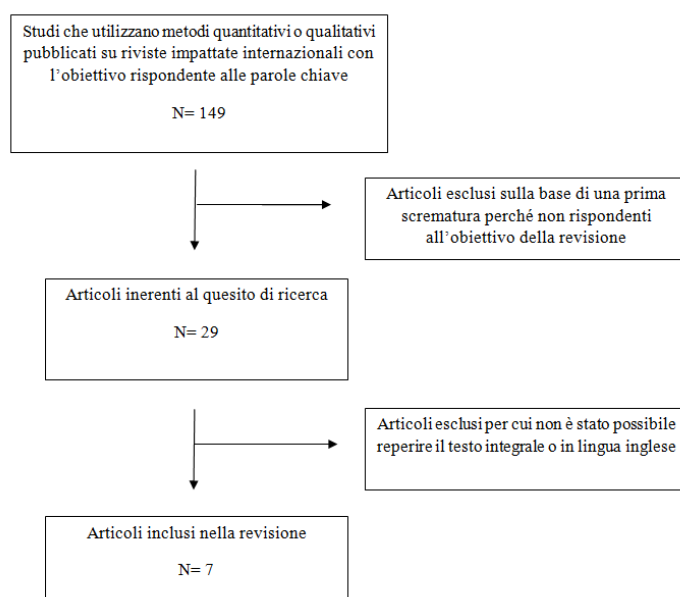
L'infertilità rimane una condizione di salute angosciante che ha diversi effetti sulla vita delle coppie. Uno degli aspetti più colpiti della vita nelle donne infertili è la funzione sessuale, che è un fattore chiave per la salute fisica e coniugale. Recentemente si sta prestando maggiore attenzione alla presenza di altri disturbi mentali, di cui l'ansia e la depressione sono le più comuni. Gli studi mostrano risultati contrastanti riguardanti l'effetto dell'ansia sui risultati del trattamento delle tecniche di riproduzione assistita, ma la maggior parte rivela che il trattamento con tecniche di riproduzione assistita porta ad un aumento del livello di ansia, specialmente nei casi di fallimento del trattamento e a periodi di trattamento più lunghi.

L'impatto del disagio sull'esito del trattamento è difficile da indagare per una serie di fattori, tra cui misure di auto-segnalazione imprecise e sentimenti di maggiore ottimismo all'inizio del trattamento. Tuttavia, la ricerca più recente ha documentato l'efficacia degli interventi psicologici nel ridurre il disagio psicologico, oltre ad essere associata ad aumenti significativi dei tassi di gravidanza. Un approccio di gruppo cognitivo-comportamentale può essere il modo più efficiente per raggiungere entrambi gli obiettivi. Dati i livelli di disagio segnalati da molte donne infertili, è fondamentale espandere la disponibilità di questi programmi (Rooney K. L. *et al*, 2018).

Materiali e Metodi

Questa revisione narrativa è il risultato di una ricerca eseguita durante maggio 2022, avvalendosi prevalentemente della piattaforma 'PubMed'. Le parole chiave utilizzate per la ricerca degli articoli sono state prevalentemente 'stress', 'depression' e 'infertility', in modo tale da ottenere subito una rapida scrematura per il materiale non di interesse. Dai 149 articoli risultati dalla prima ricerca, solamente 7 sono stati utilizzati per la stesura finale della revisione, come viene riassunto con la Figura 1.

Figura 1 - Flow chart per la scelta della letteratura inerente al quesito di ricerca



Al fine di categorizzare il livello della prova degli studi estratti per questa revisione narrativa, si farà riferimento alla Agency For Healthcare Research and Quality (AHCPR), come riportato in Figura 2.

Figura 2 – tabella tratta da US Agency For Healthcare Research and Quality – AHCPR – per attribuire livello della prova e grado di raccomandazione agli studi estratti

evidenza	livello della prova	grado della raccomandazione	
metanalisi di RCTs	Ia	A	forte
almeno un RCT	Ib		
almeno uno studio clinico ben condotto senza randomizzazione	IIa	B	discreta
almeno un altro tipo di studio clinico ben disegnato quasi sperimentale	IIb		
almeno uno studio clinico ben disegnato non sperimentale	III		
opinioni di comitati di esperti o esperienze di autorità riconosciute	IV	C	debole

Risultati

La revisione narrativa condotta ha estratto 7 articoli, i quali verranno analizzati nelle caratteristiche di autore e anno, contesto, anno di pubblicazione, disegno dello studio, scopo, materiali e metodi e risultati, così come riportato in Tabella 1.

Tabella N. 1 – Tabella di estrazione - Analisi della letteratura inerente al quesito di ricerca

N progressivo	Autore e anno di pubblicazione - Contesto	Disegno dello studio	Scopo	Materiali e metodi (campionamento e metodo raccolta dati)	Risultati (compresa numerosità e caratteristiche del campione)
PMID: 23717472	Turner K, Reynolds-May MF, Zitek EM, Tisdale RL, Carlisle AB, Westphal LM. <i>Punteggi di stress e ansia nei primi e ripetuti cicli di fecondazione in vitro: uno studio pilota</i> , 2013.	Studio di coorte prospettico	Misurare oggettivamente lo stress e l'ansia nel corso del ciclo di fecondazione in vitro o e confrontare l'esperienza di pazienti.	Questo studio pilota prospettico di coorte ha arruolato 44 donne sottoposte a fecondazione in vitro in una clinica universitaria per completare l'inventario dell'ansia dei tratti statali (STAI), la scala dello stress percepito (PSS) e la scala di autoefficacia dell'infertilità (ISES) a tre punti temporali prima della stimolazione ovarica, un giorno prima del recupero degli ovociti e 5-7 giorni dopo il trasferimento dell'embrione.	I livelli di stress e ansia sono rimasti elevati in tutti i cicli. Le donne con livelli di stress e ansia più bassi il giorno prima del recupero degli ovociti avevano un tasso di gravidanza più elevato. Questi risultati sottolineano la necessità di studiare le modalità di riduzione dello stress durante tutto il ciclo di fecondazione in vitro.
PMID: 21807816	Matthiesen SM, Frederiksen Y, Ingerslev HJ, Zachariae R. <i>Stress, angoscia ed esito della tecnologia di riproduzione assistita (ART): una meta-analisi</i> , 2011.	Meta-analisi	Numerosi studi hanno studiato la relazione tra fattori psicologici come stress e angoscia e i risultati della PMA. Questi, tuttavia, sono incoerenti: questo studio mira a quantificare la forza di eventuali associazioni	Studi prospettici che riportano dati sulle associazioni tra stress o angoscia nelle pazienti di sesso femminile e risultati art sono stati identificati e valutati da due ricercatori indipendenti secondo un codebook sviluppato a priori. Lo stress è stato definito come stress percepito, stress legato al lavoro,	Sono stati inclusi un totale di 31 studi prospettici. Piccole dimensioni di effetti aggregati statisticamente significative sono state trovate per lo stress e ansia, indicando associazioni negative con i tassi di gravidanza clinica. Per i test di gravidanza sierici e i tassi di natalità vivi, le associazioni tra ansia

				eventi di vita minori o eventi di vita maggiori, e l'angoscia è stata definita come ansia o depressione.	da tratto o ansia di stato non erano significative.
PMID: 23223399	Baldur-Felskov B, Kjaer SK, Albieri V, Steding-Jessen M, Kjaer T, Johansen C, Dalton SO, Jensen A. <i>Disturbi psichiatrici in donne con problemi di fertilità: risultati di un ampio studio di coorte basato sul registro danese</i> . Hum Reprod, 2013, Danimarca.	Studio di coorte	Questo studio mira a comprendere se il portare a termine una gravidanza dopo una diagnosi di infertilità può essere considerato protettivo verso alcuni disturbi psichiatrici rispetto a donne che non riescono.	Le informazioni sullo stato riproduttivo per tutte le donne nella coorte di infertilità sono state ottenute collegandosi al registro delle nascite mediche danese. Un totale di 53 547 (54,5%) donne hanno partorito dopo la valutazione iniziale dell'infertilità, mentre 44 773 (45,5%) donne non hanno partorito dopo la valutazione. Per determinare i disturbi psichiatrici diagnosticati nelle donne dopo l'arruolamento nella coorte di infertilità, la coorte è stata collegata al Registro centrale psichiatrico danese.	Le donne che non partoriscono dopo la valutazione dell'infertilità hanno avuto un aumentato rischio di ospedalizzazione per tutti i disturbi mentali, abuso di alcol e intossicanti, schizofrenia e psicosi e altri disturbi mentali rispetto alle donne che hanno partorito dopo la valutazione dell'infertilità.
PMID: 31523293	Shahraki Z, Ghajarzadeh M, Ganjali M. <i>Depressione, ansia, qualità della vita e disfunzione sessuale nelle donne Zabol con infertilità</i> . Maedica (Bucur), 2019.	Studio trasversale	L'obiettivo di questo studio era quello di valutare la depressione, la disfunzione sessuale e la qualità della vita nelle donne iraniane con infertilità.	In questo studio, 189 donne infertili arruolate. A tutti i partecipanti è stato chiesto di compilare versioni persiane valide e affidabili di Beck Depression Inventory (BDI), Beck Anxiety Inventory (BAI), SF-36 e indice di funzione sessuale femminile (FSFI). L'età media e la durata media del matrimonio erano rispettivamente di 28±5,9 e 5,9±0,3 anni. Centoquindici (60,8%) donne avevano infertilità primaria e i restanti soggetti (39,2%) infertilità secondaria.	I risultati hanno mostrato che c'era una significativa correlazione negativa per quanto riguarda BDI / BAI e il punteggio FSFI totale, che è indicativo dell'effetto negativo della depressione e dell'ansia sulla funzione sessuale.
PMID: 29946210	Rooney KL, Domar AD. <i>La relazione tra stress e infertilità</i> . Dialoghi Clin Neurosci. 2018	Revisione della letteratura	Questo articolo esamina i disturbi psichiatrici associati al trattamento dell'infertilità e il potenziale impatto di tali sintomi sull'esito del trattamento riproduttivo, nonché l'efficacia degli interventi psicologici sia sul disagio che sui tassi di gravidanza.	Questo articolo ha tratto le sue conclusioni basandosi sui dati raccolti da uno studio del 2004, dove 122 donne che stavano per iniziare un percorso di procreazione medico assistita hanno svolto un colloquio con uno psicologo prima della loro prima visita in clinica.	Al 40% delle donne è stata diagnosticata ansia, al 31% sintomi psichiatrici, il più comune dei quali era la depressione maggiore.
PMID: 32252512	Öztekin Ü, Hacımusalar Y, Gürel A, Karaaslan O. <i>La</i>	Studio caso-controllo	Lo scopo di questo studio era quello di indagare la	In questo studio, sono stati valutati 198 pazienti (gruppo	I punteggi medi per SSAS, HAI, BAI e BDI erano

	<i>relazione tra infertilità maschile e amplificazione somatosensoriale, ansia per la salute e livelli di depressione. Psichiatria Investig, 2020.</i>		relazione tra infertilità e fattori come ansia, ansia per la salute, depressione e amplificazione somatosensoriale in pazienti maschi che presentano infertilità.	infertile: 130, gruppo di controllo: 68). I pazienti che soddisfano i criteri di inclusione sono stati informati sullo scopo e sul metodo dello studio e hanno compilato il modulo di raccolta dei dati sociodemografici, Beck Depression Inventory (BDI), Beck Anxiety Inventory (BAI), The Somatosensory Amplification Scale (SSAS) e Health Anxiety Inventory (HAI).	significativamente più alti nel gruppo infertilità rispetto al gruppo di controllo, inoltre, i punteggi medi dei pazienti nel gruppo infertile primario (n = 107) erano significativamente più alti rispetto al gruppo infertile secondario (n = 23). L'analisi di regressione logistica ha rivelato che l'infertilità ha avuto un effetto significativo sull'età, HAI e BDI.
PMID: 29778387	Evans-Hoeker EA, Eisenberg E, Diamond MP, Legro RS, Alvero R, Coutifaris C, Casson PR, Christman GM, Hansen KR, Zhang H, Santoro N, Steiner AZ; Rete di medicina riproduttiva. <i>Depressione maggiore, uso di antidepressivi e fertilità maschile e femminile</i> , 2018.	Studio di coorte	Lo studio si è posto l'obiettivo di determinare se la depressione maggiore materna (MD), l'uso di antidepressivi o la MD paterna sono associati agli esiti della gravidanza dopo trattamenti di fertilità non IVF.	Sono stati inclusi i dati per 1.650 donne e 1.608 uomini. Partner femminili e maschili hanno completato il questionario sulla salute del paziente (PHQ-9). È stato raccolto l'uso di farmaci femminili: PPCOS II e AMIGOS, rispettivamente clomifene citrato per la sindrome dell'ovaio policistico e gonadotropine per l'infertilità inspiegabile. Il punteggio PHQ-9 ≥ 10 è stato utilizzato per definire il MD attualmente attivo.	Tra le donne che non usano un antidepressivo, la presenza di MD attualmente attivo non è stata associata a esiti di fertilità più poveri (parto vivo, aborto spontaneo), ma piuttosto è stata associata a una probabilità leggermente aumentata di gravidanza. L'uso materno di antidepressivi (n = 90) è stato associato ad un aumentato rischio di aborto spontaneo e i partner maschili con MD attualmente attivo avevano meno probabilità di raggiungere il concepimento.

Discussione

Il ruolo dello stress nella riproduzione, in particolare durante il trattamento per l'infertilità, è stato fin da sempre materiale di notevole interesse per numerosi studi e articoli, interesse che si è acuito soprattutto per il fatto che i problemi di infertilità sembrano essere in aumento nei paesi occidentali. Gli studi condotti negli ultimi due decenni suggeriscono che lo stress psicologico e i sentimenti di angoscia possono ridurre le possibilità di ottenere una gravidanza con il trattamento di fecondazione in vitro, tuttavia l'entità di una possibile associazione tra stress o angoscia e il risultato di tali procedure rimane poco chiara. Gli studi sul possibile impatto dei fattori psicologici sugli esiti della PMA mostrano una notevole eterogeneità tra i pazienti che vi hanno partecipato: età media, durata dell'infertilità, eziologia dell'infertilità (Matthiesen S. M. *et al*, 2011). Gli attori in gioco sono 2: la componente femminile e maschile della coppia. In uno studio dell'OMS che ha esaminato 8.500 coppie infertili, il 37% aveva un fattore di infertilità femminile, l'8% aveva un fattore maschile, il 35% aveva sia fattori maschili che femminili e nel 20% delle coppie il fattore non poteva essere determinato. L'infertilità viene rilevata nel 10-15% delle coppie che desiderano una gravidanza e il 90% di queste coppie presenta infertilità primaria, mentre il 10% presenta infertilità secondaria (Öztekin Ü. *et al*, 2020). L'infertilità primaria è determinata come l'assenza di gravidanza spontanea per 12 mesi nonostante i rapporti sessuali regolari non protetti. L'infertilità secondaria è definita invece come l'incapacità di rimanere incinta in seguito alla nascita di uno o più figli biologici.

Nonostante l'attenzione nell'ambito dei problemi della fertilità sia rivolta soprattutto al pubblico femminile, i problemi di infertilità maschile, e le conseguenti reazioni psicologiche, non sono da sottovalutare. Nell'aprile 2020 è stato portato avanti uno studio da alcuni psicologi con lo scopo di indagare la relazione tra infertilità e fattori come ansia, ansia per la salute e depressione in pazienti maschi che presentano infertilità. Si tratta di uno studio caso-controllo trasversale che valuta i pazienti ricoverati in ambulatorio urologico a causa dell'infertilità tra febbraio e maggio 2019. Nello studio sono stati inclusi pazienti di età compresa tra i 18 e i 45 anni, con capacità cognitiva di completare i test, senza alcuna storia di malattia psichiatrica, patologia ormonale (ipo/ipergonadismo, ipo/ipertiroidismo, iperprolattinemia, ecc.) e che non sono stati in grado di raggiungere la gravidanza per almeno un anno (Öztekin Ü. *et al*, 2020). Un totale di 130 pazienti che hanno soddisfatto i criteri dello studio sono stati inclusi nello studio. Il gruppo di controllo era composto da 68 volontari che non avevano alcuna malattia fisica o psichiatrica e avevano figli nell'ultimo anno. Dopo un attento esame della letteratura, i ricercatori hanno somministrato dei questionari per ottenere informazioni pertinenti sulle variabili indipendenti dello studio come le caratteristiche sociodemografiche e cliniche dei soggetti e dei volontari sani, tra cui troviamo:

- SSAS: Scala di amplificazione somatosensoriale
- HAI: Inventario dell'ansia sanitaria
- BAI: Inventario dell'ansia di Beck,
- BDI: Inventario della depressione di Beck

In Öztekin Ü. *et al*, 2020, i punteggi su scala psichiatrica degli uomini che presentavano infertilità erano più alti rispetto ai controlli sani e più alti nei pazienti con infertilità primaria rispetto ai pazienti con infertilità secondaria. Nella popolazione dello studio, tutti i punteggi della scala psichiatrica erano correlati positivamente tra loro e c'era una relazione significativa tra infertilità ed età, HAI e BDI (Öztekin Ü. *et al*, 2020).

Similmente alle loro controparti femminili, infatti, gli uomini che cercano trattamenti di fertilità hanno anche una maggiore probabilità di sviluppare sintomatologia depressiva, con una prevalenza del 49,1% (Evans-Hoeker E. A. *et al*, 2018). D'altro canto alcuni studi hanno rivelato che i farmaci antidepressivi hanno come effetto collaterale, oltre a nausea, diarrea e stanchezza, anche la disfunzione erettile, il calo della libido, l'anorgasmia, l'aneiaculazione e danni alla fertilità, colpendo la quantità e la morfologia degli spermatozoi, soprattutto se l'uso super i 6 mesi.

Invece, una delle principali sfide nella valutazione dei livelli di disagio nelle donne con infertilità è l'accuratezza delle misure di auto-segnalazione. È possibile che le donne "falsino il bene" per apparire mentalmente più sane di quanto non siano. È anche possibile che le donne provino un senso di speranza / maggiore ottimismo prima di iniziare il trattamento dell'infertilità, che è quando vengono raccolte la maggior parte delle valutazioni di disagio (Rooney K. L. *et al*, 2018). I sintomi che insorgono nelle donne che hanno problemi di infertilità o che ricorrono a dei trattamenti, soprattutto per cicli prolungati, sono simili tra loro, e si possono riscontrare in donne appartenenti a paesi e culture molto diversi tra loro, come riportano i due studi citati in seguito, uno eseguito in Iran e uno eseguito in Danimarca.

Nello studio iraniano condotto nella Zabol Clinic of Infertility tra gennaio 2017 e gennaio 2018, sono state arruolate 189 donne infertili, 115 con infertilità primaria e le restanti con infertilità secondaria, suddivise per caratteristiche di base, come mostrato in TABELLA 2. A tutti i partecipanti è stato chiesto di compilare versioni persiane valide e affidabili di Beck Depression Inventory (BDI), Beck Anxiety Inventory (BAI) e indice di funzione sessuale femminile (FSFI) (Shahraki Z. *et al*, 2019).

Tabella 2, caratteristiche di base dei due gruppi.

	Primary	Secondary	P value
Partner age	28.9±0.5	32.5±0.5	<0.001
Education			
≤12 years	66 (57.3%)	48 (64.8%)	0.06
>12 years	123 (42.7%)	26 (35.2%)	
BMI (kg/m ²)	24.7±0.5	25.4±0.5	0.4

Come già rilevato da studi precedenti condotti nella stessa clinica, i punteggi medi dei questionari BDI, BAI e FSFI non erano significativamente diversi tra gruppi con infertilità primaria e secondaria:

la maggior parte delle donne soffre di una vasta gamma di problemi psicologici come depressione, ansia, minore adattamento coniugale, compromissione della qualità della vita e minore soddisfazione del rapporto sessuale. I risultati hanno però mostrato che c'era una significativa correlazione negativa per quanto riguarda BDI / BAI e il punteggio FSFI totale, che è indicativo dell'effetto negativo della depressione e dell'ansia sulla funzione sessuale. La depressione è il problema psicologico più comune nelle donne affette da infertilità. Ciò potrebbe essere dovuto al trattamento infruttuoso dell'infertilità e della pressione sulle coppie come senso di impotenza (Shahraki Z. *et al*, 2019).

Lo studio eseguito in Danimarca invece si è spinto oltre: si è posto l'obiettivo di indagare se le donne che non riescono a partorire dopo una valutazione dell'infertilità hanno un rischio più elevato di disturbi psichiatrici rispetto alle donne che lo fanno. Questo studio di coorte retrospettivo è stato progettato utilizzando i dati di una coorte di 98 320 donne danesi valutate per problemi di fertilità durante il periodo 1973-2008. Le informazioni sullo stato riproduttivo per tutte le donne nella coorte di infertilità sono state ottenute collegandosi al registro delle nascite mediche danese. Un totale di 53 547 (54,5%) donne hanno partorito dopo la valutazione iniziale dell'infertilità, mentre 44 773 (45,5%) donne non hanno partorito dopo la valutazione. Per determinare i disturbi psichiatrici diagnosticati nelle donne dopo l'arruolamento nella coorte di infertilità, la coorte è stata collegata al Registro centrale psichiatrico danese (Baldur-Felskov B. *et al*, 2013). Un totale di 4633 donne sono state ricoverate in ospedale per un disturbo psichiatrico.

Le donne che non partoriscono dopo la valutazione dell'infertilità hanno avuto un aumentato rischio di ospedalizzazione per tutti i disturbi mentali, abuso di alcol e intossicanti, schizofrenia, psicosi e altri disturbi mentali rispetto alle donne che hanno partorito dopo la valutazione dell'infertilità, ma al contrario, il rischio di disturbi affettivi è diminuito tra le donne che non partoriscono dopo la valutazione dell'infertilità (Baldur-Felskov B. *et al*, 2013), come mostrato in Tabella n. 3.

Tabella 3, numero di ricoveri per disturbi mentali tra 98 320 donne danesi valutate per problemi di fertilità, 1973-2008.

Disturbi mentali	Tutto		Nascita dopo la valutazione dell'infertilità		Nessuna nascita dopo la valutazione dell'infertilità	
	Persona-anno	Evento	Persona-anno	Evento	Persona-anno	Evento
Tutti i disturbi mentali	1 241 849	4633	608 692	2147	633 157	2486
Abuso di alcol o sostanze intossicanti	1 271 689	567	624 538	194	647 150	373
Schizofrenia e psicosi	1 277 019	348	626 407	141	650 612	207
Disturbi affettivi	1 266 776	1674	620 660	882	646 116	792
Ansia, disturbo dell'adattamento, disturbo ossessivo compulsivo	1 263 152	1985	618 996	975	644 156	1010
Disturbi	1 276 538	78	626 130	34	650 408	44
Altri disturbi mentali	1 263 376	1350	619 992	570	643 384	780

Conclusioni e implicazioni per la pratica

In tutti questi studi la difficoltà principale rimane il fatto di non avere markers biochimici per diagnosticare ansia, stress, vita sessuale di qualità carente e sintomatologia depressiva minore: aspetti che rimangono molto soggettivi e che, nonostante i questionari simili/uguali, risultano molto diversi da una persona all'altra nelle loro manifestazioni. Mentre è stato a lungo ipotizzato che la condizione di infertilità sia intrinsecamente stressante (Turner K. *et al*, 2013), altri studi citati in questa

revisione ci hanno permesso di rilevare che anche il fallimento stesso del trattamento dell'infertilità porta a un aumento delle manifestazioni psichiatriche, tra cui la depressione risulta la maggiore. Dalla maggior parte delle donne, ma possiamo tranquillamente parlare di coppie, lo stress è stato definito come stress percepito, stress legato al lavoro, eventi di vita minori o eventi di vita maggiori, e l'angoscia è stata definita come ansia o depressione (Matthiesen S. M. *et al*, 2011). In generale, piccole ma significative associazioni sono state trovate tra stress e angoscia e ridotte possibilità di gravidanza con PMA, mentre associazioni più forti sono state trovate in relazione alle sintomatologie psichiatriche sviluppate in futuro: donne e uomini che provano a concepire attraverso tecniche di PMA, a prescindere dall'esito, sembrano soggetti a un maggiore rischio di depressione in età avanzata. I medici e altro personale sanitario coinvolto nella diagnosi e nel trattamento delle donne con problemi di fertilità dovrebbero essere consapevoli della potenziale modifica del rischio di disturbi psichiatrici associati a un trattamento di fertilità infruttuoso. Quindi, i risultati dei diversi studi possono indicare nuovi aspetti del follow-up delle donne con problemi di fertilità che non hanno successo nel partorire al fine di prevenire o identificare e trattare questi possibili effetti collaterali psicologici (Baldur-Felskov B. *et al*, 2013).

Bibliografia

- Baldur-Felskov B, Kjaer SK, Albieri V, Steding-Jessen M, Kjaer T, Johansen C, Dalton SO, Jensen A. *Disturbi psichiatrici in donne con problemi di fertilità: risultati di un ampio studio di coorte basato sul registro danese*. Hum Reprod, 2013, Danimarca.
- Evans-Hoeker EA, Eisenberg E, Diamond MP, Legro RS, Alvero R, Coutifaris C, Casson PR, Christman GM, Hansen KR, Zhang H, Santoro N, Steiner AZ. *Depressione maggiore, uso di antidepressivi e fertilità maschile e femminile*, 2018.
- Matthiesen SM, Frederiksen Y, Ingerslev HJ, Zachariae R. *Stress, angoscia ed esito della tecnologia di riproduzione assistita (ART): una meta-analisi*. Hum Reprod, 2011.
- Öztekin Ü, Hacimusalar Y, Gürel A, Karaaslan O. *La relazione tra infertilità maschile e amplificazione somatosensoriale, ansia per la salute e livelli di depressione*. Psichiatria Investig, 2020.
- Rooney KL, Domar AD. *La relazione tra stress e infertilità*. Dialoghi Clin Neurosci. 2018
- Shahraki Z, Ghajarzadeh M, Ganjali M. *Depressione, ansia, qualità della vita e disfunzione sessuale nelle donne Zabol con infertilità*. Maedica (Bucur), 2019.
- Turner K, Reynolds-May MF, Zitek EM, Tisdale RL, Carlisle AB, Westphal LM. *Punteggi di stress e ansia nei primi e ripetuti cicli di fecondazione in vitro: uno studio pilota*, 2013;