

Utilità dei probiotici in ginecologia:

## Valutazione clinica della terapia con probiotici e antiossidanti nelle vaginosi non infettive

di M. Sorace\*, P. Vadalà\*  
G. Romeo\*\*

\*U.O.C. di Ginecologia ed Ostetricia, A.O. "Bianchi-Melacrino-Morelli" Reggio Calabria

\*\* Scuola di Specializzazione in Ginecologia ed Ostetricia, 2<sup>a</sup> Facoltà di Medicina e Chirurgia – Università Sapienza-Roma

Alla fisiopatologia dell'ecosistema vaginale partecipano attivamente due protagonisti:

1. le cellule epiteliali che tappezzano la vagina e quelle ghiandolari che secernono in questo ambito
2. l'insieme di batteri che in maniera fisiologica ("complesso di Doderlein") o patologica vengono ospitati in maniera differente nelle varie epoche della vita nell'ambito vaginale.

Non si può quindi considerare l'ecosistema vaginale senza prendere nella dovuta considerazione ambedue questi protagonisti.

### Difesa mucosale "selettiva"

Il sistema immunitario del tratto genitale rappresenta una parte dell'esteso sistema di difesa che lambisce le mucose del corpo umano.

Sebbene esso, in tal sede, abbia notevoli similarità con altre mucose dell'organismo, per molti aspetti esso risulta essere unico e funzionalmente separato dalle altre difese immuni mucosali, come quelle per esempio del polmone o dell'intestino.

Tale specifico sistema, infatti, deve proteggere adeguatamente l'apparato genitale ed essere in grado di rispondere ai patogeni sessualmente trasmissibili, alcuni dei quali potenzialmente letali come il virus HIV, il papilloma virus ed altri che possono avere delle conseguenze devastanti per quanto riguarda la capacità riproduttiva.

Contemporaneamente, però, tale sistema deve poter garantire la tolleranza nei confronti di antigeni come le molecole presenti nello sperma e nei confronti del prodotto del concepimento. Tali meccanismi immunitari pos-

sono così essere classificati:

1. **aspecifici**: immunità innata
2. **acquisiti**: specificatamente indotti.

### La prima linea di difesa

L'immunità innata costituisce la prima linea di difesa contro i microrganismi patogeni e gioca un ruolo importante nell'induzione della risposta immunitaria specifica.

Il sistema immune innato co-

munica con quello acquisito principalmente attraverso due meccanismi:

1. processazione dell'antigene attraverso il Complesso Maggiore di Istocompatibilità di classe I e II ai linfociti
2. produzione di mediatori specifici capaci di attirare, chemiotatticamente, specifici cloni cellulari.

In particolar modo a livello vaginale è molto sviluppato que-

sto secondo sistema attraverso la produzione di mediatori solubili come IL1 $\alpha$ , IL1 $\beta$ , IL-6, IL-8, G-M-GSF, M-GSF, TGF- $\beta$ , MIP1 $\alpha$ , MIP1 $\beta$  a carico delle cellule epiteliali, endoteliali e dei monociti attivati.

Oltre alle citochine sopra citate le cellule epiteliali hanno la capacità di produrre altre sostanze di difesa come le **defensine**, piccoli (< 4KDa) peptidi cationici dotati di attività citotossica

aventi un ampio spettro di attività antimicrobica che include batteri sia gram+ che gram-, funghi, protozoi e perfino l'envelope di alcuni virus.

Le cellule endoteliali sono poi in grado di agire da link tra immunità innata e acquisita nel ruolo di APC (*antigen presenting cell*) secondo meccanismi tuttora non completamente noti.

Esistono inoltre altri meccani-

Sono sempre più numerose le pubblicazioni scientifiche che evidenziano come l'utilizzo di ceppi di probiotici, assunti anche per via orale, possa essere una valida alternativa per ripristinare e mantenere il benessere della flora vaginale. Tutti gli aspetti oggi conosciuti sulle numerose proprietà dei lattobacilli portano infatti a sostenere la validità di un approccio "naturale" sia per la prevenzione e il trattamento della vaginosi e delle vaginiti semplici sia per restaurare il fisiologico ecosistema vaginale dopo un trattamento farmacologico classico. Lo studio qui illustrato, condotto su un campione di 300 donne, è un'ulteriore conferma dell'efficacia terapeutica dei prodotti a base di probiotici e antiossidanti e della loro elevata tollerabilità. Al termine della terapia infatti la stragrande maggioranza delle pazienti studiate (l'81%) ha ottenuto una completa guarigione clinica, con scarsi e poco significativi effetti collaterali e un'ottima compliance.



smi di difesa, quali:

- sostanze aspecifiche ad attività antibatterica contenute nel muco vaginale come: lactoferrina, lisozima, zinco, defensine, calproteina, proteine istoniche;
- appartengono alla risposta immunitaria di tipo innato anche alcuni cloni cellulari come macrofagi tissutali e natural killer.

### Ecosistema Vaginale

Descritto per la prima volta da Doderlein, è in buona parte costituito da bacilli *gram positivi* che, successivamente, furono identificati con il suo nome ("Flora di Doderlein"). Si tratta soprattutto da anaerobi facoltativi microaerofili, che vennero in seguito catalogati nelle diverse specie a partire dal 1960.

La loro tassonomia è stata recentemente rivista grazie a più moderne tecniche di biologia molecolare basate sull'omologia delle sequenze del DNA.

In età fertile i lattobacilli maggiormente rappresentati sono: *Lactobacillus acidophilus*, *L. fermentum*, *L. plantarum*, *L. brevis*, *L. jensenii*, *L. casei*, *L. cellobiosus*, *L. leichmanii*, *L. delbrueckii* *L. salivarius*.

Oltre alla flora di Doderlein, in vagina sono normalmente presenti anche altri batteri, molti potenzialmente patogeni, aerobi ed anaerobi facoltativi o obbligatori:

#### Aerobi

- *Staphylococcus epidermidis* (60%), *Corynebacterium* (60%), *Streptococcus* (59%), *Gardnerella vaginalis* (43%), *Enterococcus* (27%), *Enterobacteriaceae* (15%), *Mycoplasma hominis* (14%), *Yeast* (7.2%), *Candida* (7%), *Staphylococcus aureus* (5%), *Escherichia coli* (4%), *Klebsiella pneumoniae* (2%), *Neisseria*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter*.

#### Anaerobi

- *Peptococcus* spp. (o stafilococco anaerobio) (80%), *Peptostreptococcus* spp. (o streptococco anaerobio) (28%), *Streptococcus* (6%), *Eubacterium* (36%), *Bacteroides* spp (43%), *Bacteroides fragilis* (14%), *B. melaninogenicus* (30%), *Bacteroides oralis* (18%), *Bacteroides disiens* (15%), *Bacteroides bivius* (40%), *B. asacharolyticus* (5%), *Fusobacterium* (23%), *Veillonella* (29%), *Propionibacterium* (14%), *Bifidobacterium*

(15%), *Clostridium* (18%), *Ureaplasma* spp (54%), *Sarcina* (2%), *Mobiluncus*, *Actinomyces*, *Clostridium*, *Prevotella*, *Micoplasma*, *Trichomonas*.

**L'insieme di tutti questi batteri in perfetto equilibrio tra loro (flora di Doderlein, microrganismi aerobi e microrganismi anaerobi) forma la normale flora batterica vaginale.**

In questo equilibrio i lattobacilli di Doderlein rappresentano il 90% dei microrganismi vaginali totali, dei quali i patogeni aerobi e anaerobi rappresentano meno del 10% di questo totale. Proprio grazie a questo rapporto 1/10 tra patogeni e lattobacilli, i primi non riescono ad avere il sopravvento ed a creare infezione.

### Protezione dell'ambiente vaginale

I lattobacilli sono in grado di produrre un **biofilm** che riveste la mucosa vaginale e che protegge così l'ambiente dall'aggressione dei microrganismi responsabili delle infezioni, impiegando diversi meccanismi di difesa:

**Inibizione della crescita dei patogeni**, che si attua mediante:

- produzione di acidi organici (specialmente l'acido lattico), per mantenere il pH vaginale basso, vicino a 4. I lattobacilli sono acido-tolleranti mentre la maggior parte dei patogeni vaginali sono sensibili al pH acido: Il pH è quindi un buon indicatore dell'equilibrio della flora vaginale!
- produzione di sostanze ad attività antibatterica, quali perossido di idrogeno, Batteriocine e sostanze similari, Arginina deaminasi.

**Inibizione dell'adesione dei patogeni**, che si attua mediante:

- Adesione alle cellule di Doderlein dell'epitelio vaginale: una volta stabilizzatasi sull'epitelio, la flora lattobacillare forma un vero e proprio microfilm che esercita un effetto barriera all'invasione dei patogeni.
- Controllo dell'adesione mediante la mediazione di sostanze quali la fibronectina umana ed i Biosurfattanti

**Inibizione dell'espansione dei patogeni** attraverso il fenomeno della co-aggregazione, cioè dell'interazione tra due microrganismi di ceppo o di specie differenti: a livello dell'ecosistema vagina-

le, la co-aggregazione dei lattobacilli con i patogeni può impedire l'accesso di questi ultimi ai recettori tissutali e la loro adesione all'epitelio, determinando da ultimo un'inibizione della colonizzazione dei ceppi patogeni. Tutti gli aspetti oggi conosciuti sulle numerose proprietà dei lattobacilli, in precedenza enunciati, portano a sostenere con cognizione di causa un approccio di prevenzione e trattamento "naturale" per la vaginosi e le vaginiti semplici o, quanto meno, al fine di restaurare il fisiologico ecosistema vaginale dopo un trattamento farmacologico classico. È infatti ampiamente dimostrato come la maggior parte dei trattamenti antimicrobici impiegati

La prima a dare una definizione di "probiotico" fu la rivista americana "Science" nel 1965, che li definì come "sostanze batteriche capaci di stimolare la crescita di altri microrganismi intestinali"

nelle affezioni vaginali presentano un impatto estremamente negativo sulla flora di Doderlein, complicando così la rigenerazione dei lattobacilli costituenti la flora batterica vaginale normale. Da questo punto di vista l'uso di probiotici naturali, in specie se veicolati con una opportuna tecnica galenica tale da rendere compatibile il principio attivo con le caratteristiche chimico-fisiche e microbiologiche dell'ambiente vulvo-vaginale, potrebbe determinare il potenziamento (boosting) del sistema immunitario vaginale.

Ciò risulta funzionale al naturale sinergismo che si verrebbe a creare con l'associazione di sostanze ad attività antiradicalica che, sulla scorta della microbiologia tipica dei lattobacilli produttori di perossido di idrogeno, giocano un ruolo importante nel determinismo delle vulvo-vaginiti.

### Probiotici

La prima a dare una definizione di "probiotico" fu la rivista americana "Science" nel 1965, che li definì come "sostanze batteriche capaci di stimolare la crescita di altri microrganismi intestinali".

In seguito fu definito come un integratore alimentare a base di microrganismi vivi e vitali in gra-

do di produrre effetti favorevoli sull'organismo animale, migliorandone l'equilibrio intestinale. Ma risale al 2005 la definizione attuale, data loro dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (Oms) e dall'Organizzazione delle Nazioni Unite per l'Alimentazione e l'Agricoltura (Fao), secondo le quali un probiotico è costituito da "live microorganisms administered in adequate amounts which confer a beneficial health effect on the host" (microrganismi vivi e vitali in grado di assicurare effetti benefici alla salute dei consumatori quando assunti per via orale in quantità appropriata come parte di un alimento o di un integratore). In quell'occasione l'Oms e la

la mucosa vaginale dipende dalla via di somministrazione e dalla capacità di adesione alle cellule epiteliali vaginali.

- Queste linee guida si sono rese necessarie per la larghissima diffusione di prodotti che, almeno in base a quanto indicato dall'industria produttrice, sono a base di 'probiotici falsi'. Nel mercato statunitense sono disponibili addirittura dopobarba a base di probiotici e in Giappone esiste persino una bibita a base di *Lactobacillus casei* Shirota (consumata da 24 milioni di persone al mondo al giorno!). Questo larghissimo impiego improprio del termine probiotico è alla base dello scetticismo da parte della comunità scientifica.
- Per vincere questo scetticismo i probiotici per essere definiti tali devono rispondere alle caratteristiche indicate dalle linee guida dell'Oms e della Fao.

### Utilità dei probiotici

I probiotici esercitano numerosi effetti benefici sull'organismo, risultando utili in numerose situazioni, ad esempio sembrano avere una rilevante attività immunomodulante, con effetto coadiuvante nelle allergie alimentari; sono marcatamente antidiarroici (con dimostrata riduzione dell'incidenza e durata della diarrea); hanno un effetto ipocolesterolemizzante; sembrano in grado di ridurre gli effetti collaterali dovuti alla terapia antibiotica utilizzata per il trattamento di *Helicobacter Pylori*; hanno un'attività chemioprotettiva (è stato dimostrato che i probiotici possono ridurre l'esposizione a sostanze cancerogene, per soppressione della crescita delle specie batteriche che convertono i pre-cancerogeni in cancerogeni oppure sequestrando composti mutageni). Sono molto utili inoltre nella Sindrome del colon irritabile e nella terapia delle malattie infiammatorie dell'intestino. I probiotici sembrano inoltre contribuire ad un generale benessere dell'individuo, anche con una dimostrata riduzione dell'incidenza dei raffreddori ed infezioni virali, con una complessiva riduzione delle assenze dal lavoro e una favorevole ripercussione economica.

Infine è stato ormai dimostrato che l'utilizzo clinico dei probiotici, da soli o in associazione agli antibiotici, presenta notevoli vantaggi sia a lungo termine sia a breve termine nella terapia delle pazienti affette da infezioni ricorrenti del tratto uro-genitale.

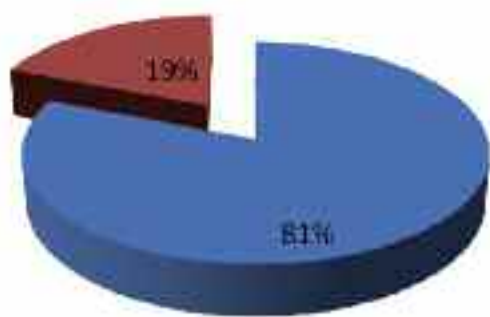
### Utilità dei probiotici in ginecologia

Aumentano sempre di più le pubblicazioni scientifiche che eviden-

**TABELLA. I parametri di valutazione ad 1 mese e a 3 mesi dall'inizio della terapia**

	Prima visita	Dopo un mese	Dopo tre mesi
Perdite vaginali	270	179 (66,2%)	46 (17,03%)
Iperemia delle mucose	151	99 (65,6%)	25 (16,5%)
Bruciore	102	76 (74,5%)	18 (17,6%)
Prurito	115	81 (70,4%)	19 (16,5%)

**FIGURA. Guarigione clinica: 219 pazienti 81%**



ziano come l'utilizzo di ceppi di probiotici assunti anche per via orale possa essere una valida alternativa per ripristinare e mantenere il benessere della flora vaginale.

Tali lattobacilli infatti, una volta assunti, aderiscono alle cellule dell'epitelio intestinale dove si moltiplicano rapidamente e producono sostanze di difesa, come l'acido lattico, che inibiscono la crescita di batteri patogeni ma non quella di ceppi utili, come appunto i lattobacilli.

Infine i lattobacilli sono degli immunostimolanti: infatti la loro presenza stimola la produzione dei linfociti T Helper e dei monociti.

Il meccanismo d'azione a livello del tratto uro-genitale non è ancora del tutto chiaro, ma probabilmente è basato su:

- un'aumentata migrazione di lattobacilli verso la vagina:
  - per contiguità
  - per via linfatica
- una ridotta migrazione di patogeni (inibiti a livello intestinale) dall'area perianale alla vagina
- l'aumentata risposta dell'immunità umorale a livello intestinale sembra inoltre rendere anche l'ambiente vaginale meno ricettivo nei confronti dei microrganismi responsabili delle infezioni vaginali.

**Questi dati forniscono un razionale per l'impiego dei probiotici nel mantenere la salubrità dell'ambiente vaginale e nel ridurre il rischio di vaginosi sintomatiche ricorrenti.**

**Prebiotici**

Al concetto di probiotico è necessario inoltre affiancare quello di "PREbiotico"

Si tratta di oligosaccaridi fermentescibili, che sono in grado di favorire la crescita della flora microbica intestinale in quanto fungono da substrato nutritivo dei microrganismi endogeni.

Essi resistono alla digestione nel tratto gastrointestinale più alto, e non vengono assorbiti, vengono quindi fermentati dai batteri intestinali con conseguente produzione di acido lattico e acidi carbossilici a corta catena e determinano così una stimolazione selettiva della crescita della popolazione di bifidobatteri.

**Simbionti**

La combinazione di probiotici e prebiotici dà vita al "Simbionte", che mira al miglioramento della sopravvivenza del microrganismo probiotico, in quanto dalla combinazione risulta immediatamente disponibile il sub-

strato fermentescibile, necessario alla colonizzazione nell'intestino del microrganismo.

**Utilità degli antiossidanti nella protezione delle mucose: la Vitamina E**

La vitamina E, liposolubile, è composta da un gruppo di componenti chiamati tocoferoli. Esistono sette tipi di tocoferolo in natura: alfa, beta, delta, epsilon, eta, gamma e zeta. Di queste l'alfa-tocoferolo è la forma più potente di vitamina E ed ha un alto valore biologico e nutritivo. L'alfa-tocoferolo è il più importante antiossidante implicato nella protezione della integrità delle membrane:

- inibisce la perossidazione lipidica eliminando i perossidi prima che interagiscano con le catene laterali degli acidi grassi o con le proteine di membrana.
- è un potente antiossidante che può impedire alle sostanze cancerogene di danneggiare il DNA.
- protegge dall'ossidazione anche la vitamina A, i caroteni, gli acidi grassi polinsaturi e le altre sostanze ad azione enzimatica ed ormonale con struttura, anche parzialmente, lipidica.

**Probiotici, antiossidanti e flogosi vulvovaginali**

Le flogosi di natura infettiva dell'apparato genitale femminile possono insorgere:

- per trasmissione dell'agente patogeno a seguito di rapporti sessuali, (malattie sessualmente trasmesse):

Trichomonas vaginalis, Candida albicans, Gardnerella vaginalis, Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Streptococco beta emolitico, altri germi piogeni gram-negativi e positivi, Mycoplasma, Treponema pallidum, Virus Herpes tipo 2, Virus HPV, Virus H.I.V.

- per interventi praticati in occasione di parti, aborti, esami diagnostici sull'utero
- per trasmissione attraverso elementi od oggetti ambientali (fomiti) quali acqua, biancheria, abbigliamento etc.
- per condizioni biologiche (mestruazione, stato immunitario deficitario, ecc.) od ormonali (carenza di estrogeni, utilizzazione di estroprogestinici)
- per la presenza di dispositivi intrauterini.

**Vulvovaginiti non infettive**

Esiste poi l'ampio capitolo delle Vulvovaginiti non infettive, che

costituiscono, infatti, almeno il 40% delle comuni sintomatologie del basso tratto genitale.

Le cause che possono determinare questo tipo di infiammazione sono molte, spesso misconosciute e di norma quasi mai diagnosticate.

Spesso laddove viene riferita una sintomatologia vulvovaginale, quasi sempre è individuata una noxa infettiva, non sempre però reale. Un denominatore comune tra questo tipo di disturbi è la prescrizione di terapie, topiche e/o orali, di regola ad ampio spettro antimicrobico, che non eliminano il fattore eziopatogenetico e, quindi, non migliorano il disturbo.

**Vi sono quattro principali fattori** che espongono ad un rischio maggiore di sviluppare vulvovaginiti di natura non infettiva:

- **Rapporti sessuali.** La formazione di abrasioni microscopiche dovute ad un'inadeguata lubrificazione favorirebbe, infatti, la penetrazione di agenti esterni, possibile fonte di sensibilizzazione.

- **Abitudini igieniche.** L'uso eccessivo di detergenti intimi e lavande vaginali non adeguate aumenta notevolmente il rischio di contrarre vulvovaginiti irritative.

- **Abbigliamento.** L'abitudine ad indossare indumenti molto attillati, soprattutto, se costituiti da un materiale sintetico (nylon o lycra), contribuirebbero ad alterare l'ecosistema vaginale rendendolo più sensibile ad molecole esogene.

- **Fattori psicologici.** È stato dimostrato, infatti, che alcune donne affette da vulvovaginiti ricorrenti di natura non infettiva, conducono una vita sessuale insoddisfacente o sottacciano spesso quadri depressivi.

**Manifestazioni cliniche**

- Le manifestazioni cliniche sono specifiche e spesso indistinguibili dalle vulvovaginiti infettive.

- Sintomi e segni variabilmente presenti o associati:

- bruciore
- prurito
- dolore e senso di tensione
- Facile irritabilità delle mucose
- arrossamento ed edema vulvare (vulvite eritematosa)
- escoriazioni e fissurazioni.

- leucorrea (secrezione mucosa definita spesso dalle donne come "perdita vaginale") spesso priva di alcun odore.

Spesso queste forme di vulvovaginite non infettiva tendono a perpetrarsi a causa di trattamenti antibiotici e/o antimicotici inappropriati che hanno un effetto ipersensibilizzante sulle mucose e destrutturante per la flora batterica vaginale.

Da quanto detto si può evincere

l'utilità di una igiene intima che sia nello stesso tempo probiotica e antiossidante e che sia associata ad un'integrazione con un simbiote assunto per via orale. Tale approccio ha infatti un duplice meccanismo d'azione e conseguentemente consente di ottenere un duplice risultato:

- da una parte permette infatti di selezionare a livello intestinale e quindi, come visto, anche genitale i ceppi di lattobacillo utili al mantenimento della fisiologica omeostasi vaginale, con conseguente potenziamento del sistema immunitario vulvo-vaginale ("boosting");
- dall'altro esercita un'azione di antagonizzazione dei radicali liberi, con effetto antiossidante volto a contrastare il decadimento delle cellule della mucosa, migliorando i processi riparativi tissutali, contrastando l'invecchiamento dei tessuti stessi, rinforzando le pareti dei capillari ecc.

**Il nostro studio**

Il nostro studio è stato condotto su un campione di 300 donne presentatesi presso gli ambulatori della nostra U.O.C. lamentando segni e sintomi di vulvovaginite e /o di vaginosi e che, per la negatività dell'esame colturale su secreto vaginale, sono risultate essere affette da vaginosi non infettive.

I criteri anamnestici di inclusione nello studio erano costituiti da:

- presenza di perdite vaginali
- assenza di un trattamento con antibiotici nelle ultime 4 settimane
- assenza di un trattamento attuale con antibiotici sistemici o con preparati topici vaginali
- esclusione di uno stato gravidico.

All'esame ginecologico doveva venir evidenziata la presenza di una secrezione vaginale anomala, senza i segni caratteristici delle micosi vaginali, della tricomoniasi vaginale o della vaginosi batterica.

Tale esclusione di una patologia infettiva doveva venire poi confermata dalla negatività dell'esame colturale su tampone vaginale.

Una volta soddisfatti i criteri clinici e laboratoristici di inclusione nello studio, nelle pazienti venivano quantificati quattro parametri di valutazione:

1. La presenza di perdite vaginali, valutate sulla base della quantità (abbondante, discreta, scarsa), dell'aspetto (mucoso, sieroso, lattiginoso) e dell'odore (non presente o presente, e se presente, in che misura: marcata o modesta)
2. La presenza di bruciore vaginale
3. La presenza di prurito vaginale
4. Il colorito delle mucose (ipe-

remiche o normali).

A questo punto la paziente veniva inserita nella casistica dello studio e le veniva somministrata la seguente terapia:

- **ALIS lavanda pronta vaginale:** 1 lavanda per 5 giorni a metà ciclo + 1 lavanda per 5 giorni dopo la fine del ciclo mestruale

- **ALIS gel esterno:** 1 applicazione al mattino a 1 alla sera seguita da leggero risciacquo

- **GLIODIS:** 1 bustina per 7 giorni a metà ciclo + 1 bst per 7 giorni a fine ciclo mestruale.

Seguiva un follow-up ad un mese ed un secondo follow-up a tre mesi, durante i quali venivano rivalutati i quattro parametri sopra elencati.

Venivano inoltre valutati la compliance della paziente alla terapia, la presenza di eventuali effetti collaterali e l'assunzione di altri farmaci nel corso dello studio.

Su trecento pazienti, 270 hanno portato a termine la terapia prescritta. Queste donne all'inizio dello studio erano così distribuite:

**Perdite vaginali:**

- **Quantità:**
  - Abbondante: 58
  - Discreta: 110
  - Scarsa: 102
- **Aspetto:**
  - Mucoso : 64
  - Sieroso : 91
  - Lattiginoso : 115
- **Odore:**
  - Non presente : 205
  - Presente : 65
- **Marcato : 14**
- **Modesto : 51**

**Bruciore vaginale: 102**

**Prurito vaginale: 115**

**Iperemia delle mucose: 151**

Alla fine dei tre mesi di terapia, abbiamo riscontrato una totale guarigione clinica in 219 pazienti (81%).

Gli abbandoni, come detto, sono stati trenta. Per quanto riguarda gli effetti collaterali, 18 donne hanno accusato comparsa o incremento del bruciore al contatto con Alis gel esterno. In 10 di loro il sintomo è andato gradualmente scomparendo e solo in otto casi ha indotto la paziente all'abbandono della terapia.

I dati relativi ai quattro parametri di valutazione ad un mese ed a tre mesi dall'inizio della terapia sono riportati in tabella.

**■ Come si può facilmente evincere, la terapia somministrata, moderatamente efficace ad un mese dall'inizio, ha consentito nel lungo termine una completa risoluzione dei sintomi nella stragrande maggioranza delle pazienti studiate, dimostrando una significativa e reale efficacia terapeutica ed una elevata tollerabilità con scarsi e poco significativi effetti collaterali ed un'ottima compliance.**