

LA BENZIDAMINA NELLE FLOGOSI VAGINALI IN GRAVIDANZA

D. MARCOLIN, G. TESSARI, L. SABINO,
M. MEGA

Clinica Ostetrica e Ginecologica dell'Università
di Padova
(Direttore: Prof. A. Onnis)

SUMMARY

The Benzidamin in vaginal infection during pregnancy.

After having reported on the possible pathological effects on the mother and fetus produced by vulvo-vaginal infections during pregnancy, the Authors refer the results of a clinical study conducted to evaluate the effectiveness of Benzidamin in controlling the subjective and objective symptoms connected with this type of pathology. The data give evidence of a real effectiveness of the drug which while improving the state of tissue suffering would promote the auto-depuration mechanisms, re-establishing the equilibrium within the vaginal micro-flora.

La leucorrea è un sintomo frequente, quasi costante, durante la gravidanza, ma non è sinonimo di vaginite: spesso non è che una manifestazione fisiologica legata al quadro iperormonale gravidico, che comporta caratteristiche modificazioni a carico della mucosa vaginale, del collo uterino e della vulva.

È di abituale osservazione l'ipertrofia della mucosa che assume un aspetto esuberante, cui si aggiunge un quadro di ectopia talvolta polipoide a livello della portio, condizione favorente l'instaurarsi e il persistere di uno stato di flogosi.

Sotto l'influenza degli estrogeni gli strati cellulari si moltiplicano: questo fenomeno è a carico soprattutto delle cellule intermedie, che per il loro sovraccarico in glicogeno assumono il caratteristico aspetto navicolare.

Lo strato superficiale è sottile e rara la pseudocheratinizzazione. Si ha una notevole desquamazione vaginale con rilevante citolisi, che libera glicogeno e porta ad una spiccata proliferazione del bacillo di Döderlein; l'ambiente acido che ne deriva inibisce, teoricamente, lo sviluppo di germi patogeni.

Si può parlare di « vaginite senza vaginite », ma perché la leucorrea conservi il suo carattere fisiologico bisogna che non si accompagni a sintomi fastidiosi, che la mucosa vaginale conservi un aspetto normale, infine che all'esame citobatterologico non si repertino elementi patogeni, ma soltanto cellule epiteliali specie intermedie, bacilli di Döderlein, leucociti e germi saprofiti in numero moderato. Il passaggio alla patologia è frequente e spesso non è agevole discriminare con sicurezza le due condizioni.

Se fino a poco tempo fa le vaginiti non erano considerate che delle piccole complicazioni che non compromettevano la salute della madre e del feto, attualmente si riconosce loro un ruolo patogeno non trascurabile.

Le interazioni tra microorganismi, madre e feto non sono ben chiare, anche perché non è possibile determinare con certezza

la frequenza con cui gli agenti infettivi raggiungono l'utero gravido senza determinare manifestazioni cliniche (^{1,11,12,22,36,37}).

Le vie di attacco infettivo al feto e ai suoi annessi, sono essenzialmente due. Sinora è stata in particolar modo studiata la via generale ematogena.

Recentemente Gamsu (¹⁹) ha citato circa 30 agenti patogeni che possono raggiungere il feto per via transplacentare (rosolia, coxachie virus, herpes simplex tipo I, CMV, listeria monocytogenes, toxoplasma gondii, ecc.); d'altra parte nello stesso studio egli ha sottolineato che la via ascendente attraverso il canale cervicale e le membrane è il tramite più comune di infezione intra-amniotica.

Del resto l'esistenza di una tal via di infezione era già stata verificata da Benirschke (⁶) sullo studio di 250 gravidanze gemellari bicoriali.

Più meccanismi di difesa impediscono l'ascesa di microorganismi dalla vagina alla cavità amniotica.

Il muco cervicale rappresenta non solo una barriera fisica, ma contiene anche sostanze anti-microbiche (^{31,35,39,41}).

Nel 1970 Enhörning et al. (¹⁶), dimostrano che il muco cervicale impediva la migrazione del proteus mirabilis; alcuni Autori identificarono che l'inibizione batterica era connessa alla presenza del lisozima che risultava 100 volte più concentrato a livello del muco cervicale, rispetto al siero umano.

Oltre a questa sostanza si sono evidenziati anticorpi ed è stata sottolineata una diminuita secrezione di IgA nel muco cervicovaginale di pazienti affette da micosi recidivanti.

Al di là della barriera cervicale le membrane ovariali costituiscono il successivo ostacolo alla progressione dei germi. Benché i batteri possano occasionalmente attraversare membrane apparentemente intatte, il numero di microorganismi che raggiunge la cavità amniotica è piccolo (^{23,27}); d'altra parte l'importanza della loro integrità è fuor di dubbio. Numerosi e recenti studi

sottolineano il concetto che la rottura prolungata si associa frequentemente a infezioni intraamniotiche e a morbilità puerperale.

Si è concordi nell'affermare che la cavità amniotica è infettata in un lasso di tempo estremamente corto dopo la rottura delle membrane; le forme gravissime, clinicamente evidenti che risultano da una rottura prematura delle membrane o da un travaglio prolungato e che mettono in gioco la prognosi materna, sono ora eccezionali. Lavori di patologi e neonatologi hanno da qualche tempo messo in evidenza il ruolo dell'infezione amniotica, spesso infraclinica, nella patogenesi di certa morbilità e mortalità neonatale; in caso di infezione amniotica secondo alcuni Autori (²⁵) le complicazioni infettive neonatali serie (polmoniti, meningiti, infezioni cutanee) vanno dal 5 al 10%.

Esiste una relazione diretta tra le corionamniositi da una parte e l'intervallo tra la rottura della borsa delle acque ed il parto (⁴³). Secondo Benirschke (⁸) si ha il 16% di amniositi quando il parto avviene prima delle 24 ore, il 26% tra le 24 e le 48 ore, il 53% dopo le 48 ore.

Una infiltrazione leucocitaria delle membrane, sinonimo secondo alcuni Autori di corionamniosite, secondo altri espressione di irritazione o modificazione delle membrane a proprietà leucotossica, si osserva anche in assenza di rottura delle membrane o di infezione ematogena.

I prelievi delle membrane a contatto con l'orifizio interno del collo, effettuati da Bourne nel 1962 (⁹), hanno dimostrato l'esistenza di lesioni a carattere distrofico o necrotico, che rendono più fragili queste strutture e facilitano l'invasione di germi dal canale cervicale.

Se un aumento temporaneo della pressione intrauterina è probabilmente il fattore necessario, responsabile del « momento » della rottura prematura delle membrane, sembra che ciò non possa essere sufficiente in assenza di alcuni fattori favorenti. Tra questi bisogna includere le infezioni

cervico-vaginali, con conseguente contaminazione del polo inferiore, specie quando non è protetto da un consistente tappo mucoso e da un corretto meccanismo di chiusura del collo (^{4,15,20}).

La dilatazione di quest'ultimo, associata a cattive condizioni di igiene generale, spiegano probabilmente la più grande frequenza della rottura prematura delle membrane nelle multipare.

Benirschke afferma che le membrane infiammate in seguito ad una infezione batterica o micotica ascendente, divengono più fragili e suscettibili ad una rottura prematura (⁷).

Un'ulteriore conferma viene da Duker e Gardner (¹⁴).

Essi pongono in rilievo che la infestazione da *trichomonas vaginalis* crea un'alterazione dell'ambiente vaginale, favorente la crescita di una microflora patogena: gli Autori spiegherebbero con tale meccanismo l'elevata incidenza di rottura prematura delle membrane in gravide affette da trichomoniasi.

Ultima difesa per il feto è data dai componenti del liquido amniotico, quali lisozima, transferrina, immunoglobuline, alcuni peptidi cationici ad attività antimicrobica.

Mentre nessuno di questi fattori può essere particolarmente attivo individualmente, il loro sinergismo d'azione provvede a realizzare un adeguato sistema antibatterico.

Sembra che il liquido amniotico agisca con un meccanismo essenzialmente batteriostatico, in modo da prevenire una rapida moltiplicazione di microorganismi che possono così essere rimossi con diverse modalità (^{26,42}).

Se ancora oggi non ci sono metodi per monitorare la presenza di un'infezione intraamniotica, d'altra parte ne sono ben note le sequele fetali: aborto settico, prematurità, 'small for date', nati morti, ecc. (^{33,34}).

Infine può accadere che una vulvo-vaginite contaminino il feto durante il passaggio

attraverso le vie genitali al momento del parto (⁵).

Le infezioni fetali sono certamente frequenti e non meno gravi le conseguenze. Ben conosciute sono l'oftalmia gonococcica, le micosi, le infezioni stafilococciche, rinfaringee, ombelicali, oculari, polmonari, contratte per partum (³⁰).

Recentemente è stato messo in evidenza che l'*hemophilus vaginalis*, il « genital wart virus » possono essere trasmessi al neonato al momento del parto.

Incerta è la relazione tra micoplasmi genitali e malattia perinatale (^{13,21,40}).

Il piociano o *pseudomonas aeruginosa*, germe saprofita che non è eccezionale trovare in vagina, può provocare gravi danni al momento della nascita: meningiti, setticemie, infezioni peritoneali, a partire dall'ombelico.

In gravidanza l'*herpes simplex virus*, specie il tipo II, pone un rischio definito al feto e al neonato. Anche se non è esclusa una trasmissione per via transplacentare, il feto usualmente si infetta al momento del passaggio attraverso il canale da parto.

Dati attuali indicano che all'incirca la metà dei neonati infetti muoiono o soffrono serie sequele neurologiche od oculari.

Si è prospettata inoltre la via ascendente con possibilità di aborti, malformazioni congenite, parti prematuri (^{2,3,18,24,28,32,38}).

Buon numero di complicazioni infettive della puerpera possono essere ricondotte alle vulvovaginiti.

L'endometrite del post-partum è aggravata o resa più frequente da manovre endouterine per cui si è proposto di eseguire in questi casi un trattamento antibiotico sistematico, sulla guida di un esame citobatterologico, colturale e di un antibiogramma. Infezioni e/o deiscenze di episiorrafie o di suture perineali in genere, possono derivare da una vaginite male o non trattata, specie se è in causa lo stafilococco (¹⁰).

Le vulvovaginiti in gravidanza sono state trascurate sino a questi ultimi anni e d'al-

Tab. 1. — Sintesi dei risultati.

Gruppo	Totale casi	Migliorati	Non migliorati	Trattamento
I.				
Flogosi vaginali asp. miti	15	11 (73,3%)	4	Benzidamina
II.				
Flogosi vaginali asp. medio-intense	15	5 (33,3%)	10	Benzidamina

tra parte il loro trattamento spesso non dà i risultati sperati; questo è giustificato dall'atteggiamento anatomofunzionale della mucosa vaginale e della portio, specchio fedele delle condizioni biofisiologiche di tutto l'apparato genitale femminile.

Le conseguenze materne non sono più gravi che al di fuori della gravidanza, ma le lesioni infettive al feto ed ai suoi annessi sono relativamente frequenti e senza rapporto con la gravità dell'affezione (^{17,29}).

Conviene pertanto non esitare a ricorrere ad un esame citobatteriologico, culturale e ad un antibiogramma e trattare efficacemente le infezioni cervico-vaginali specifiche e aspecifiche, anche se clinicamente asintomatiche.

MATERIALE E METODI

Sono state prese in esame 30 donne gravide tra la quattordicesima e la trentesima settimana di gestazione che presentavano all'esame colpocitologico-flogistico una flogosi cervico-vaginale da flora batterica mista.

Essendo associata una notevole sintomatologia locale (leucorrea, bruciore, turgore vulvo-vaginale) si è voluto utilizzare al posto della consueta terapia antibiotica locale, un preparato quale la « benzidamina » o 1-benzil-3(3-dimetilaminopropossi) 1H indazolo cloridrato, farmaco attivo nelle infiammazioni cosiddette primarie, dotato di particolare efficacia sul dolore e sull'edema prodotti da agenti flogogeni.

Le pazienti esaminate sono state suddivise in due gruppi a seconda che la flogosi fosse mite oppure medio-intensa: a ciascuna è stata prescritta una irrigazione vaginale pro die con soluzione alla benzidamina per 10 giorni.

Alcuni giorni dopo il trattamento è stato eseguito l'esame colpocitologico-flogistico di controllo e nei casi non migliorati è stata intrapresa una terapia antibiotica locale.

RISULTATI E DISCUSSIONE

Nel primo gruppo comprendente 15 pazienti gravide con flogosi vaginali da flora batterica mista, di lieve entità, il miglioramento della sintomatologia soggettiva e del quadro colpocitologico-flogistico si è avuto in 11 casi pari al 73,3%.

Nel secondo gruppo costituito da 15 pazienti con flogosi vaginale medio-intensa da flora batterica mista, si è ottenuto un soddisfacente risultato terapeutico in cinque delle pazienti trattate, pari al 33,3%.

Questi risultati ci sembrano confortevoli, dato che in gravidanza l'instabilità della guarigione, la frequenza delle recidive, la resistenza alla terapia, caratteri comuni a tutte le forme di vaginite, sono tanto più esasperati.

Il trattamento è molto spesso inefficace contro sintomi quali leucorrea e prurito, tanto che alcuni consigliano di astenersi da ogni terapia nelle vulvo-vaginiti da germi banali e di intraprenderla dopo il parto.

Dati i nostri risultati, nei casi in cui la flogosi non è intensa e non richiede un immediato trattamento specifico, si può ricorrere ad un prodotto quale la benzidamina, che svolge un'azione di controllo sulla componente passiva e negativa del processo infiammatorio, senza che la componente positiva di questo processo venga compromessa.

In tal modo, migliorando lo stato di sofferenza tessutale e venendo meno quei fattori locali che favoriscono la persistenza di una flora patogena, sono agevolati i meccanismi di autodepurazione che ripristinano l'equilibrio in seno alla microflora vaginale.

RIASSUNTO

Gli Autori, dopo aver riferito sui possibili effetti patologici nella madre e nel feto, determinati dalle infezioni vulvovaginali in gravidanza, espongono i risultati di un'indagine clinica condotta per valutare l'efficacia della Benzidamina nel controllo dei sintomi soggettivi ed obiettivi legati a questo tipo di patologia. I dati depongono per una reale efficacia del farmaco che migliorando lo stato di sofferenza tessutale favorirebbe i meccanismi di autodepurazione ripristinando l'equilibrio in seno alla microflora vaginale.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Acosta H. A.: *Obst. Gyn.*, 37, 282-5, 1971.
- 2) Amstey M. S.: *Clin. Obst. Gyn.*, 18, 89-100, 1975.
- 3) Anderson F. D.: *Obst. Gyn.*, 43/6, 797-805, 1974.
- 4) Bastert G.: *Z. Geburtsh. Perinatologie*, 177/3, 193-201, 1973.
- 5) Beargie R.: *Am. J. Obst. Gyn.*, 122/1, 31-3, 1975.
- 6) Benirschke K.: *Am. J. Dis. Child.*, 99, 714, 1960.
- 7) Benirschke K.: *Am. J. Obst. Gyn.*, 84, 1595, 1962.
- 8) Benirschke K.: Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, vol. I, 485, 1967.
- 9) Bourne G. L.: Lloyd-Luke, London, vol. I, 1962.
- 10) Bret J.: *Gyn. Obst.*, 56/4, 410-419, 1957.
- 11) Davies P. A.: *Clin. Obst. Gyn.*, 1/1, 17-39, 1974.
- 12) De Louvois J.: *Postgrad. Med. J.*, 51/593, 156-60, 1975.
- 13) Di Musto J. C.: *Obst. Gyn.*, 41/1, 33-37, 1973.
- 14) Dukes G. D., Gardner H. L.: The C. V. Mosby co. St. Louis, 168, 1968.
- 15) Edward H.: *Clin. Obst. Gyn.*, 16/1, 134-152, 1973.
- 16) Enhoerning G.: *Am. J. Obst. Gyn.*, 108, 532, 1970.
- 17) Flach W.: *Zbl. Gynak.*, 97/26, 1626-31, 1975.
- 18) Florman A. L.: *J. Am. Med. Ass.*, 225/2, 129-32, 1973.
- 19) Gamsu H.: *Intrauterine bacterial infections in CIBA foundation symposium on intrauterine infections*, Associated scientific publishers, Amsterdam, 1973.
- 20) Grice A. C.: *Aust. N. Z. J. Obst. Gyn.*, 14/3, 156-58, 1974.
- 21) Horne J. R.: *Fertil. Steril.*, 25/4, 380-9, 1974.
- 22) Hoskova A.: *Z. Kinderheilk.*, 119/3, 213-20, 1975.
- 23) Josey W. E.: *Obst. Gyn.*, 43/3, 467-70, 1974.
- 24) Kamradt B.: *Geburtsb. Frauenheilk.*, 36/2, 128-31, 1976.
- 25) Kubinji J.: *Geburtsb. Frauenheilk.*, 34/12, 1012-17, 1974.
- 26) Larsen B.: *Obst. Gyn. Surv.*, 30/10, 675-91, 1975.
- 27) Louvois J.: *J. Clin. Path.*, 28/9, 731-35, 1975.
- 28) Matori L.: *Boll. Ist. Sieroter.*, 53/3, 515-24, 1974.
- 29) McCormack W. M.: *Clin. Obst. Gyn.*, 18/1, 57-71, 1975.
- 30) Nickerson C. W.: *Obst. Gyn.*, 42/6, 815-17, 1973.
- 31) Pommerenke W. T.: *Ann. Obst. Gyn.*, 75, 891, 1953.
- 32) Poste G.: *Obst. Gyn.*, 40/6, 871-90, 1972.
- 33) Prevedourakis C.: *Am. J. Obst. Gyn.*, 106, 400, 1970.
- 34) Prevedourakis C.: *Obst. Gyn.*, 37, 459, 1971.
- 35) Rein Michael F.: *Clin. Obst. Gyn.*, 18/1, 73-88, 1975.
- 36) Seeliger H. P. R.: *Geburtsb. Frauenheilk.*, 34/9, 736-41, 1974.
- 37) Sever J. L.: *Clin. Obst. Gyn.*, 16/1, 225-34, 1973.
- 38) Smith R. N.: *Am. J. Obst. Gyn.*, 119/3, 314-9, 1974.
- 39) Solish G. I.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 108, 645, 1961.
- 40) Sompolinsky D.: *Am. J. Obst. Gyn.*, 121/5, 610-16, 1975.
- 41) Strauss E. K.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 106, 617, 1961.
- 42) Waldman R. H.: *Clin. Exp. Immunol.*, 9, 427, 1971.
- 43) Wilson M. G.: *Am. J. Dis. Child.*, 107/2, 138-46, 1964.