

Alma Mater Studiorum - Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE MEDICHE GENERALI E SCIENZE DEI SERVIZI

Ciclo 34

Settore Concorsuale: 06/H1 - GINECOLOGIA E OSTETRICIA

Settore Scientifico Disciplinare: MED/40 - GINECOLOGIA E OSTETRICIA

STUDIO PROSPETTICO OSSERVAZIONALE SULL'INTERRUZIONE
VOLONTARIA FARMACOLOGICA DI GRAVIDANZA: FATTORI PREDITTIVI DI
DOLORE PELVICO DURANTE IL TRATTAMENTO

Presentata da: Elisa Moro

Coordinatore Dottorato

Fabio Piscaglia

Supervisore

Renato Seracchioli

Esame finale anno 2022

INDICE

<u>INTRODUZIONE</u>	2
▪ CENNI STORICI	2
▪ EPIDEMIOLOGIA: I DATI DELL'EMILIA-ROMAGNA	3
▪ L'INTERRUZIONE VOLONTARIA FARMACOLOGICA DI GRAVIDANZA: STATO DELL'ARTE	5
<u>MATERIALI E METODI</u>	8
▪ DATI PRE-TRATTAMENTO	11
▪ DATI TRATTAMENTO	11
▪ DATI POST-TRATTAMENTO	11
▪ ANALISI STATISTICA	12
<u>RISULTATI</u>	14
<u>DISCUSSIONE</u>	20
<u>CONCLUSIONI</u>	23
<u>BIBLIOGRAFIA</u>	24

INTRODUZIONE

CENNI STORICI

In Italia l'interruzione volontaria di gravidanza (IVG) può essere richiesta dalla donna entro i primi 90 giorni di gestazione per motivi di salute, economici, sociali o familiari, in attuazione della Legge n. 194 del 22 maggio 1978, recante le norme per la tutela sociale della maternità e per l'interruzione volontaria di gravidanza [1].

L'IVG può avvenire mediante un trattamento chirurgico o farmacologico.

Il trattamento chirurgico prevede l'intervento di isterosuzione, associata alla revisione strumentale di cavità uterina (RCU).

Il trattamento farmacologico prevede la somministrazione di Mifepristone (conosciuto come RU486), seguito a distanza di circa 48 ore dalla somministrazione di prostaglandine. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) in una pubblicazione del 2003, aggiornata nel 2012, ha infatti indicato il Mifepristone come uno dei trattamenti farmacologici per l'IVG nelle prime 9 settimane di gestazione [2]. Da luglio 2009 l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ne ha autorizzato la commercializzazione in Italia [3].

La scelta tra i due trattamenti dipende dall'epoca gestazionale e dalle preferenze della paziente, edotta dopo accurato counselling con il medico, sui rischi e benefici di entrambe le procedure.

In particolare il trattamento farmacologico, fino ad agosto 2020, era riservato in Italia esclusivamente alle pazienti che richiedevano l'IVG entro il 49° giorno di amenorrea. Oltre questa soglia, ed entro i 90 giorni di gestazione, l'IVG era consentita solo con trattamento chirurgico. Il Ministero della Salute il 12 agosto 2020 ha emanato la circolare "Linee di indirizzo sulla interruzione volontaria di gravidanza con mifepristone e prostaglandine", aggiornando le precedenti del 24 giugno 2010 [4, 5]. In relazione al parere

tecnico-scientifico, espresso all'unanimità il 4 agosto del 2020 dal Consiglio Superiore di Sanità, l'IVG farmacologica ad oggi è consentita fino a nove settimane compiute di età gestazionale, pari a 63 giorni di gestazione.

L'IVG farmacologica può essere effettuata presso strutture ambulatoriali pubbliche adeguatamente attrezzate, funzionalmente collegate all'ospedale ed autorizzate dalla Regione.

Nella città di Bologna l'IVG può essere eseguita attualmente presso l'Unità Operativa di Ostetricia e Ginecologia dell'Ospedale Maggiore dell'Azienda USL e presso l'Unità Operativa di Fisiopatologia della Riproduzione Umana e Unità Operativa di Ostetricia dell'IRCCS Policlinico Sant'Orsola.

EPIDEMIOLOGIA: I DATI DELL'EMILIA-ROMAGNA

Il monitoraggio dei dati sull'IVG, provenienti dai singoli centri, ha consentito l'elaborazione di strategie per il miglioramento dell'efficacia e dell'efficienza dei servizi coinvolti. Dal 1980 è, infatti, attivo il Sistema di Sorveglianza Epidemiologica delle IVG che raccoglie i dati, impegnando l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), il Ministero della Salute, l'Istat, le Regioni e le Province Autonome. Il monitoraggio avviene a partire da alcuni specifici modelli dell'Istat, che devono essere compilati per ciascuna IVG nella struttura in cui è stato effettuato l'intervento, poi raccolti e trasmessi dalle regioni [6].

I dati registrati dal Ministero della Salute hanno, in particolare, evidenziato una continua e progressiva riduzione del ricorso all'IVG dal 1983 ad oggi.

Sebbene le cittadine straniere rimangono una popolazione a maggior rischio di ricorso all'IVG, anche in questa categoria negli ultimi anni si è confermata una progressiva riduzione.

Secondo i dati riportati nella "Relazione sull'interruzione volontaria di gravidanza in Emilia-Romagna nel 2020" il numero di IVG effettuate in regione è stato pari a 6.025, evidenziando un calo di oltre 7% rispetto al 2019

[7]. Questo ha permesso di confermare la costante diminuzione delle IVG in regione, con una riduzione pari a quasi il 50% tra il 2004 e il 2020.

Negli ultimi 10 anni si è osservata anche una riduzione della natalità, ma da un'analisi comparativa dei dati, tale riduzione risulta essere nettamente più evidente per le IVG [7].

A livello regionale, tra le residenti, il 39,1% degli interventi è risultato a carico di cittadine straniere, quota in calo rispetto ai precedenti anni, dopo aver visto un costante aumento sino al 2011 (44,9% delle procedure).

La distribuzione per classi di età delle donne ricorse all'IVG si è mantenuta tendenzialmente stabile negli anni: la maggioranza dei casi si sono concentrati nelle classi 30-34 anni (25,3%), 35-39 anni (21,7%) e 25-29 anni (20,0%). Confrontando i dati del 2020 con quelli del precedente decennio, si è osservato un calo dei tassi di IVG specifici in quasi tutte le classi di età, decisamente più accentuato nelle fasce di età giovanile (15-29 anni).

Per quanto riguarda lo stato civile, il 54,6% delle donne è risultato nubile, il 39,3% coniugata o unita civilmente, il 6,1% separata, divorziata o vedova. Relativamente al titolo di studio, il 36,8% delle donne ha presentato una scolarità bassa (4,2% licenza elementare o nessun titolo e 32,5% diploma di scuola media inferiore), il 46,1% un diploma di scuola media superiore, il 17,2% una laurea.

Analizzando la distribuzione delle IVG in base all'epoca gestazionale, più della metà gli interventi sono stati effettuati entro le 9 settimane di gestazione (69,6%, in aumento rispetto al 2019), il 16,9% a 9-10 settimane (in calo) e l'8,0% a 11-12 settimane (in calo).

Il 2020 è stato il primo anno in cui è prevalso il trattamento farmacologico (48,0%) rispetto a quello chirurgico (47,5%). Nello specifico le IVG farmacologiche nel 2020 in Emilia-Romagna sono state 2.894.

L'introduzione della metodica farmacologica non ha comportato negli anni un aumento delle IVG, bensì ha permesso di ridurre i tempi di attesa e l'epoca gestazionale al momento del trattamento.

Il tasso di fallimento del trattamento farmacologico, in termini di mancato o incompleto aborto, è stato del 4,1% nel 2020, percentuale in crescita rispetto al precedente anno. Nella quasi totalità dei casi le pazienti sono state sottoposte a una successiva revisione strumentale di cavità uterina [7].

Nel 2020 anche i servizi legati al percorso di IVG sono stati colpiti dall'emergenza pandemica da COVID-19. Il Ministero della Salute, fin dall'inizio della pandemia, nelle Linee guida per la rimodulazione dell'attività programmata differibile in corso di emergenza da COVID-19, ha identificato l'interruzione volontaria di gravidanza tra le prestazioni indifferibili in ambito ginecologico. Dalle rilevazioni dell'Istituto Superiore di Sanità è emerso che tutte le Regioni hanno reagito prontamente alla situazione e che i servizi hanno riorganizzato opportunamente i percorsi IVG [6].

L'INTERRUZIONE VOLONTARIA FARMACOLOGICA DI GRAVIDANZA: STATO DELL'ARTE

L'interruzione volontaria farmacologica di gravidanza è divenuta un'alternativa al trattamento chirurgico a partire dagli anni '70, con la scoperta delle prostaglandine. Nei successivi decenni molteplici studi hanno analizzato la combinazione di differenti tipologie e dosaggi di prostaglandine con il mifepristone e il methotrexate [8].

Nel 2011 una Cochrane Review che ha confrontato 58 trial, ha constatato la sicurezza ed efficacia della combinazione tra mifepristone e misoprostolo, e da allora le evidenze a riguardo sono divenute crescenti [9].

Il Mifepristone è un ormone steroideo anti-progestinico, che agisce bloccando i recettori per il progesterone e i glucocorticoidi e incrementando la sensibilità dell'utero alle prostaglandine [10]. Questa azione comporta la rottura dei capillari materni nella decidua, la sintesi delle prostaglandine da parte dell'epitelio della decidua e l'inibizione della prostaglandina deidrogenasi [9]. Il Mifepristone agisce nell'arco di 24-48 ore.

Le prostaglandine agiscono ammorbidendo la cervice e inducendo le contrazioni uterine. Le prostaglandine più comunemente utilizzate sono il gemeprost, per via vaginale, e il misoprostolo, per via sublinguale o vaginale. Nello specifico il misoprostolo è caratterizzato da un'importante azione uterotonica [9].

Il regime raccomandato è mifepristone 600 mg, seguito a distanza di circa 48 ore dal misoprostolo (400 - 800 mcg) o gemeprost (0,5 - 1 mg).

L'efficacia del trattamento combinato tra mifepristone e misoprostolo è stata ampiamente riportata in Letteratura, con un tasso di successo superiore al 97,5% [11].

Una recente review, che ha incluso 33 studi per un totale di 22275 pazienti, ha concluso che il regime combinato di mifepristone e misoprostolo 800 mcg ha un ridotto tasso di fallimento e un miglior tasso di soddisfazione rispetto alla sola somministrazione di misoprostolo, con un basso tasso di effetti collaterali [8].

Nello specifico gli effetti collaterali del trattamento medico includono perdite ematiche genitali abbondanti, algie pelviche, nausea, vomito e diarrea. Il fallimento dell'aborto è una rara, ma grave complicanza. In due trial randomizzati controllati, inclusi nella Cochrane review del 2011, il trattamento farmacologico confrontato con il trattamento chirurgico, si è associato ad una maggior durata del sanguinamento genitale e una maggiore sintomatologia dolorosa [9].

Il dolore nel trattamento farmacologico dell'interruzione di gravidanza è, infatti, riconosciuto come il principale effetto collaterale ed è stato riportato in molti studi come fonte di stress per le pazienti [8, 9]. Un quarto delle pazienti riporta un intenso dolore in corso di trattamento ed è proprio la paura di avvertire dolore a far virare verso l'opzione chirurgica [8, 10].

Il trattamento farmacologico è quindi una pratica sicura ed efficace, ma presenta come limite una maggior necessità di copertura analgesica rispetto al trattamento chirurgico [13].

L'assunzione di antidolorifici in corso di IVG farmacologica viene riportata tra il 68 e il 91%, con un tasso di richiesta di rescue dose tra il 2 e il 29%. I più utilizzati sono il paracetamolo e gli anti-infiammatori non steroidei (FANS), che non riducono l'efficacia del trattamento e permettono un discreto controllo della sintomatologia. In particolare l'ibuprofene risulta più efficace nel controllo del dolore rispetto al paracetamolo [14]. La somministrazione profilattica di FANS permette di ridurre l'assunzione di antidolorifici e di oppiacei [10, 12]

Pochi studi in Letteratura hanno indagato i fattori predittivi di severo dolore in corso di IVG farmacologica, riportando una correlazione inversamente proporzionale con l'età materna e direttamente proporzionale con l'ansia, l'epoca gestazionale e la dismenorrea [11, 14].

Nonostante l'importante impatto della sintomatologia dolorosa sul trattamento farmacologico, nella maggior parte dei casi le donne lo preferiscono al trattamento chirurgico in quanto considerato meno invasivo, più semplice, più riservato, più naturale e più accessibile a epoche gestazionali inferiori [9].

Alla luce delle nuove direttive in Italia che, come anticipato, permettono ad oggi l'IVG farmacologica sino al 63° giorno di gestazione, diviene quindi prioritaria la chiara identificazione dei fattori predittivi di dolore pelvico nelle pazienti, con lo scopo di pianificare un corretto management terapeutico. Non esistono infatti ad oggi nel nostro Paese linee guida sul trattamento antidolorifico da somministrare in modo routinario.

L'obiettivo del nostro studio è stato quello di indagare la correlazione tra la sintomatologia dolorosa riferita dalle pazienti e lo stato d'ansia al momento del trattamento. Inoltre sono stati valutati nel nostro gruppo di studio i fattori predittivi di dolore pelvico e l'eventuale correlazione con l'epoca gestazionale al momento dell'IVG.

MATERIALI E METODI

È stato condotto uno studio osservazionale, prospettico, non farmacologico, multicentrico presso l'Unità Operativa di Ostetricia e Ginecologia dell'Azienda USL di Bologna e presso l'Unità Operativa di Ginecologia e Fisiopatologia della Riproduzione Umana del Policlinico Sant'Orsola Malpighi.

È stato ottenuto il parere favorevole per entrambi i centri da parte del Comitato Etico Area Vasta Emilia Centro - AVEC nella seduta del 19.05.2021 (riferimento pratica CE numero: 425/2021/Oss/AOUBo).

Sono state oggetto del nostro studio le pazienti che, dopo adeguato counselling con il medico sulle opzioni terapeutiche, hanno optato per il percorso farmacologico da inizio giugno 2021 a fine novembre 2021.

Di seguito vengono riportati i criteri di inclusione ed esclusione:

CRITERI DI INCLUSIONE

- Pazienti di età superiore a 18 anni
- Certificato per IVG rilasciato dal medico e firmato dalla donna
- Gravidanza in utero con datazione ecografica inferiore o uguale a 63 giorni
- Consenso informato per l'IVG farmacologica
- Consenso informato per lo studio in questione

CRITERI DI ESCLUSIONE

- Sospetto di gravidanza extrauterina o di masse annessiali di non definita diagnosi
- Dispositivo intrauterino (IUD) in sede
- Grave anemia

- Porfiria ereditaria
- Coagulopatie o trattamento in corso con anticoagulanti
- Trattamento in corso con corticosteroidi o insufficienza surrenale
- Asma severa
- Rifiuto volontario di assunzione della terapia antalgica proposta o controindicazione medica ad assunzione di FANS (es allergia)
- Interruzione del percorso di IVG farmacologica prima della somministrazione di Misoprostolo 800 mcg (es espulsione camera gestazionale dopo la prima somministrazione di Misoprostolo 400 mcg)
- Severa barriera linguistica

Le pazienti che hanno soddisfatto i criteri di inclusione sono state, al momento del reclutamento, adeguatamente informate sullo scopo e sulle modalità della ricerca.

Nell'ambito della ricerca alle pazienti sono stati somministrati i seguenti questionari:

- questionario sul Benessere Generale (GHQ-12): 12 domande che hanno permesso di indagare lo stato psico-fisico nelle settimane precedenti alla visita [16]
- questionario GAD-7: 7 domande per indagare il tratto d'ansia di base, prima della procedura terapeutica [17]
- questionario STAI-6: 6 domande per indagare lo stato d'ansia delle pazienti subito prima del trattamento [18, 19]
- questionario VAS: scala numerica 0-100 per registrare la sintomatologia dolorosa della paziente al momento del trattamento. È stata considerata 0 l'assenza di dolore e 100 massimo dolore percepito nella vita dalla paziente.
- questionario di soddisfazione: scala numerica 0-4 per registrare il grado di soddisfazione della paziente. È stato considerato 0 per niente soddisfatta, 1 poco soddisfatta, 2 abbastanza soddisfatta, 3 molto soddisfatta, 4 completamente soddisfatta.

Nello specifico le pazienti arruolate hanno seguito il seguente percorso:

- ✓ V0: Valutazione presso l'ambulatorio dedicato che ha previsto counselling, anamnesi, visita ginecologica, ecografia transvaginale e/o transaddominale per la corretta datazione della gravidanza mediante misurazione cranio-caudale (CRL) dell'embrione, compilazione dei consensi e della cartella clinica. In tale occasione sono stati somministrati alla paziente i questionari validati GHQ-12, GAD-7 e STAI-6.
- ✓ V1 (a circa 24 ore da V0): somministrazione di Mifepristone 600 mg per os.
- ✓ V2 (48 ore da V1): somministrazione di Misoprostolo 400 mcg per os, ripetuto a distanza di 3 ore. Nella comune pratica clinica la seconda somministrazione di Misoprostolo 400 mcg non viene effettuata esclusivamente in caso di espulsione della camera gestazionale; nel nostro studio tali pazienti sono state escluse (vedi criteri di esclusione). Come da normale pratica clinica alla paziente è stata somministrata la terapia antalgica profilattica con Ibuprofene 600 mg per os. In caso di richiesta si è proceduto a somministrazione di terapia antalgica supplementare quale Morfina Solfato 10 mg/5ml soluzione orale, 1 flac per os (rescue dose). Dopo il routinario periodo di osservazione di circa 6 ore, prima della dimissione, è stata registrata la sintomatologia della paziente secondo la scala VAS e somministrato alla paziente il questionario di soddisfazione.

Le pazienti sono poi rientrate nei nostri ambulatori a distanza di 14 giorni per il controllo clinico ed ecografico, come da normale percorso assistenziale routinario.

A finalità di statistica descrittiva abbiamo, inoltre, raccolto i dati per la valutazione dell'efficacia del trattamento farmacologico di IVG.

Il trattamento è stato considerato efficace in caso di avvenuta interruzione della gravidanza ed espulsione della camera gestazionale, in assenza di spotting persistente e di residui trofoblastici identificati ecograficamente.

In caso di prosecuzione della gravidanza, persistenza di camera gestazionale intrauterina o residui trofoblastici tali da causare una persistenza di spotting

e/o algie pelviche, è proseguito il follow up clinico e strumentale, in accordo con la comune pratica clinica; in alcuni casi è stata necessaria l'esecuzione di revisione strumentale di cavità uterina (RCU).

DATI PRE-TRATTAMENTO

Nelle pazienti incluse nello studio sono stati registrati i seguenti outcome pre-trattamento: età, body max index (BMI), etnia, titolo di studio, pregresse gravidanze e tipologia delle stesse, pregressa chirurgia. Si è proceduto, inoltre, a indagare se la paziente avesse ottenuto precedenti informazioni sull'interruzione volontaria di gravidanza (prima di V0) e, nel caso, da quale fonte.

Alle pazienti è stato infine chiesto se soffrissero di dismenorrea e l'entità della stessa secondo scala VAS (0-100: 0 = assenza di dolore, 100 = massimo dolore percepito nella vita).

DATI TRATTAMENTO

In merito alla procedura terapeutica, sono stati registrati i seguenti parametri: epoca gestazionale ecografica al momento della somministrazione di mifepristone 600 mg, risultato questionari GHQ-12, GAD-7, STAI-6, VAS in corso di trattamento, richiesta di rescue dose, grado di soddisfazione.

DATI POST-TRATTAMENTO

Al termine del percorso farmacologico abbiamo valutato il numero di RCU effettuati per fallimento del trattamento.

ANALISI STATISTICA

In accordo con una recente pubblicazione della Letteratura [13] l'outcome dello studio è stato il dolore intenso provato dalla paziente durante l'IVG farmacologica, considerato come scala analogica visiva VAS ≥ 70 .

Il punteggio GHQ-12 è stato classificato in due modi differenti: il primo basato su una divisione in terzili (0–6, 7–8, 9–12); il secondo con un grado di precisione minore (0–5, 6–12) [13]. In accordo con la Letteratura esistente, i punteggi STAI-6 sono stati classificati in 3 gruppi (20–40, 41–60, 61–80) e i punteggi GAD-7 in 4 gruppi (0–4, 5–9, 10–14, 15–21) [15, 16].

Uno studio pubblicato in Letteratura nel 2020 ha constatato che la probabilità di provare dolore intenso (VAS ≥ 70) durante l'IVG farmacologica era 2,5 volte maggiore nelle pazienti con alti livelli di ansia (punteggio GHQ-12 ≥ 6) [13]. Assumendo che le donne non ansiose (punteggio GHQ-12 < 6) siano tre volte più numerose delle donne ansiose e provino dolore intenso nel 20% dei casi [13], abbiamo stimato che almeno 240 pazienti (60 ansiosi vs. 180 non ansiosi) dovevano essere incluse nel nostro studio per ottenere un odds ratio di 2,5, con l'80% di potenza, utilizzando un test chi-quadrato two-sided 5%-level.

Le statistiche di riepilogo sono state presentate come conteggi e percentuali. Le differenze tra le donne che riportavano dolore da lieve a tollerabile (VAS < 70) e le donne che riportavano dolore severo (VAS ≥ 70) sono state valutate con il test del chi quadrato o il test di Fisher, ove appropriato. I potenziali fattori di rischio che erano significativamente associati al dolore severo con un livello di significatività $< 0,25$, sono stati selezionati per una possibile inclusione nell'analisi di regressione multivariata. È stata adottata una procedura “bootstrap backward” per determinare quali di questi fattori fossero significativamente associati al risultato nei modelli multivariabili. Utilizzando questo approccio, sono stati selezionati 1000 campioni bootstrap, replicati dai dati originali. In ciascun campione replicato è stata applicata un'eliminazione delle covariate, con un livello di rimozione di significatività

pari a 0,05. Di conseguenza, i fattori di rischio selezionati in almeno 500 (50%) dei replicati, sono stati inclusi come covariate nel modello multivariato [21]. L'effetto delle covariate è stata espressa mediante odds ratio (OR) con intervalli di confidenza (CI) del 95% e la presenza di differenze sistematiche (cioè, significatività statistica) è stata valutata utilizzando il test Wald a 2 code. Non sono stati rilevati problemi di multicollinearità. I risultati sono stati stabili quando le variabili numeriche sono state trattate come variabili continue anziché come variabili categoriali (dati non presentati).

Tutte le analisi sono state eseguite utilizzando il software Stata, versione 15 (StataCorp, 2017, Stata Statistical Software: Release 15, College Station, Texas, USA: StataCorp LP). Il livello di significatività è stato fissato a 0,05.

RISULTATI

Da inizio giugno 2021 a fine novembre 2021, sono state sottoposte a IVG farmacologica 396 pazienti presso l'Unità Operativa di Ginecologia e Fisiopatologia della Riproduzione Umana del Policlinico Sant'Orsola Malpighi e presso l'Unità Operativa di Ostetricia e Ginecologia dell'Azienda USL di Bologna.

Delle 396 pazienti, 92 pazienti non hanno rispettato i criteri di inclusione (12 pazienti di età inferiore ai 18 anni, 17 con rifiuto o controindicazione ad assunzione di FANS, 63 pazienti straniere con severa barriera linguistica). Delle restanti 304 pazienti, 40 pazienti hanno rifiutato di partecipare allo studio, 10 non hanno completato il ciclo del trattamento con Misoprostolo 800 mcg e 12 pazienti non hanno completato correttamente i questionari somministrati. Sono quindi state incluse nello studio 242 pazienti, in linea con il sample size calcolato.

Nella tabella 1 vengono riportate le caratteristiche della popolazione dello studio, sia nel complesso che in rapporto all'intensità di dolore provato in corso di IVG farmacologica. Il 38,0% delle pazienti ha riferito una sintomatologia dolorosa severa (VAS >70). Il grado di soddisfazione media è stato di 2,98 (molto soddisfatta).

La stratificazione sulla base dell'età ha evidenziato una correlazione statisticamente significativa tra l'aumentare della VAS e il ridursi dell'età al momento del trattamento (tabella 1).

È inoltre risultata statisticamente significativa la correlazione tra la VAS >70 e i livelli di scolarità superiori (laurea).

Le pazienti affette da intensa dismenorrea (VAS >70) hanno riportato, in modo statisticamente significativo, una sintomatologia dolorosa severa (VAS >70) in corso di IVG farmacologica (tabella 1).

Le pazienti con pregresso parto spontaneo vaginale hanno registrato una sintomatologia dolorosa minore (VAS <70); al contrario la pregressa revisione strumentale di cavità uterina si è associata con sintomatologia dolorosa severa. Tali dati sono risultati statisticamente significativi (tabella 1).

Soffermandoci sull'analisi dei questionari somministrati, si è evidenziata per ciascun questionario una correlazione statisticamente significativa tra i livelli d'ansia maggiori delle pazienti prima del trattamento e la sintomatologia dolorosa severa in corso di terapia. Nello specifico tra le donne con GHQ-12 <6 il dolore è stato severo nel 22.4% dei casi, mentre tra le donne con GHQ-12 ≥ 6 il dolore è stato severo nel 45.2% dei casi (OR 2.86 – 95% CI 1.54–5.32).

Non vi sono state differenze statisticamente significative, in termini di sintomatologia dolorosa provata in corso di trattamento, tra le pazienti che hanno raccolto informazioni sull'aborto farmacologico prima di V0 e le pazienti che viceversa non si sono preventivamente informate (tabella 1).

Non si sono infine riscontrate differenze statisticamente significative tra la VAS registrata durante l'IVG farmacologica e il BMI, l'etnia, i pregressi interventi chirurgici ginecologici e i pregressi tagli cesarei (tabella 1).

TABELLA 1 Caratteristiche del campione di studio, complessive e per intensità del dolore sperimentato durante l'IVG farmacologica (da lieve – tollerabile [VAS <70] a severo [VAS ≥70])

Caratteristiche delle pazienti	All (n = 242)		VAS <70 (n = 150)		VAS ≥70 (n = 92)		P-value
	n	%	n	%	n	%	
Età, aa							<0.001
≤25	60	24.8	27	18.0	33	35.9	
26–30	59	24.4	31	20.7	28	30.4	
31–35	56	23.1	39	26.0	17	18.5	
>35	67	27.7	53	35.3	14	15.2	
Etnia							0.35
Caucasica	205	84.7	125	83.3	80	87.0	
Africana	14	5.8	7	4.7	7	7.6	
Asiana	13	5.4	10	6.7	3	3.3	
Sud Americana	10	4.1	8	5.3	2	2.2	
Livello di istruzione							0.04
Fino alla scuola media	71	29.3	52	34.7	19	20.7	
Scuola superiore	101	41.7	61	40.7	40	43.5	
Università	70	28.9	37	24.7	33	35.9	
BMI, kg/m²							0.10
<25	191	78.9	112	74.7	79	85.9	
25–30	35	14.5	27	18.0	8	8.7	
≥30	16	6.6	11	7.3	5	5.4	
Precedenti interventi chirurgici ginecologici	23	9.5	13	8.7	10	10.9	0.57
Precedenti parti spontanei vaginali	108	44.6	87	58.0	21	22.8	<0.001
Precedenti tagli cesarei	24	9.9	15	10.0	9	9.8	0.96
Precedenti RCU	79	32.6	58	38.7	21	22.8	0.01
Numero di precedenti RCU							0.08
0	163	67.4	92	61.3	71	77.2	
1	56	23.1	41	27.3	15	16.3	
2	17	7.0	12	8.0	5	5.4	
3–4	6	2.5	5	3.3	1	1.1	
Pazienti informate sul trattamento	210	86.8	129	86.0	81	88.0	0.65
Pazienti informate da un medico sul trattamento	187	77.3	112	74.7	75	81.5	0.22

Assunzione di rescue dose	46	19.0	11	7.3	35	38.0	<0.001
RCU per fallimento trattamento	9	3.7	7	4.7	2	2.2	0.49
Dismenorrea, VAS							<0.001
0-40	130	53.7	96	64.0	34	37.0	
41-69	69	28.5	42	28.0	27	39.3	
70-100	43	17.8	12	8.0	31	33.7	
Epoca gestazionale ≥ 50 gg	120	49.6	70	46.7	50	54.3	0.25
GHQ-12 score ≥ 6	166	68.6	91	60.7	75	81.5	0.001
GHQ-12 score							0.001
0-6	108	44.6	79	52.7	29	31.5	
7-8	68	28.1	41	27.3	27	29.3	
9-12	66	27.3	30	20.0	36	39.1	
STAI-6 score							0.004
20-40	51	21.1	40	26.7	11	12.0	
41-60	125	51.7	78	52.0	47	51.1	
61-80	66	27.3	32	21.3	34	37.0	
GAD-7 score							0.003
0-4	45	18.6	37	24.7	8	8.7	
5-9	80	33.1	53	35.3	27	29.3	
10-14	58	24.0	29	19.3	29	31.5	
15-21	59	24.4	31	20.7	28	30.4	

Abbreviazioni: VAS, visual analog scale; BMI, body mass index; GHQ-12, General Health Questionnaire 12-item; STAI-6, State-Trait Anxiety Inventory 6-item; GAD-7, General Anxiety Disorder 7-item.

Nella [tabella 2](#) sono riportati i risultati del modello di regressione logistica multivariata sull'impatto dei fattori predittivi di dolore severo in corso di trattamento, risultati nella pregressa analisi statisticamente significativi.

Si conferma l'importante ruolo protettivo del parto spontaneo vaginale (OR 0,26). L'intensa dismenorrea (VAS ≥ 70) si dimostra un fattore di rischio per sviluppare severo dolore in corso di IVG farmacologica (tabella 2).

Anche i livelli d'ansia maggiori prima del trattamento, registrati tramite i questionari somministrati GHQ-12 e GAD-7, si confermano un fattore di rischio all'analisi di regressione (tabella 2).

TABELLA 2 Modello di regressione logistica multivariata sull’impatto dei fattori predittivi di dolore severo durante l’IVG farmacologica (VAS ≥ 70), risultati statisticamente significativi.

Caratteristiche delle pazienti	Odds ratio	P-value	95% CI
Precenti parti spontanei vaginali			
No	1.00		
Si	0.26	<0.001	0.14–0.50
Dismenorrea, VAS			
0–40	1.00		
41–69	1.46	0.29	0.73–2.93
70–100	6.30	<0.001	2.66–14.91
GHQ-12 score			
0–6	1.00		
7–8	1.68	0.18	0.79–3.56
9–12	3.33	0.005	1.43–7.76
GAD-7 score			
0–4	1.00		
5–9	2.74	0.05	0.99–7.57
10–14	3.22	0.03	1.12–9.24
15–21	2.23	0.17	0.71–6.95

Note: le covariate incluse nel modello sono state selezionate utilizzando una procedura “bootstrap backward”

Abbreviazioni: VAS, visual analog scale; CI, confidence interval; GHQ-12, General Health Questionnaire 12-item; GAD-7, General Anxiety Disorder 7-item.

Nella tabella 3 sono riportati i dati sulla comparazione tra le caratteristiche delle pazienti e l’epoca gestazionale al momento del trattamento, considerando come cut-off la settima settimana compiuta di epoca gestazionale.

Nello specifico non si sono riscontrate differenze statisticamente significative in termini di sintomatologia dolorosa registrata (VAS), né di necessità di successivo trattamento chirurgico (RCU) per fallimento della terapia medica. Le pazienti al di sopra del 49° giorno di gestazione hanno richiesto una maggior rescue dose, ma il grado di soddisfazione è risultato elevato in entrambi i gruppi ($2,98 \pm 0,918$ per le pazienti <50 giorni di gestazione vs $2,98 \pm 0,85$ per le pazienti ≥ 50 giorni di gestazione; p -value 0,94).

TABELLA 3 Caratteristiche del campione di studio, complessive e suddivise in base all'epoca gestazionale al momento dell'IVG farmacologica (<50 vs ≥50 giorni).

Caratteristiche delle pazienti	All (n = 242)		GA <50 days (n = 122)		GA ≥50 days (n = 120)		P-value
	n	%	n	%	n	%	
	Severo dolore in corso di trattamento (VAS ≥70)	92	38.0	42	34.4	50	
Rescue dose	46	19.0	16	13.1	30	25.0	0.02
RCU per fallimento del trattamento	9	3.7	3	2.5	6	5.0	0.33

Abbreviazioni: VAS, visual analog scale; GA, gestational age.

DISCUSSIONE

L'obiettivo del nostro studio è stato quello di indagare la correlazione tra la sintomatologia dolorosa riferita dalle pazienti e lo stato d'ansia al momento del trattamento. Inoltre abbiamo valutato nel nostro gruppo di studio i fattori predittivi di dolore pelvico e l'eventuale correlazione con l'epoca gestazionale al momento dell'IVG.

Nel nostro modello di regressione logistica multivariata i precedenti parti spontanei vaginali sono risultati un fattore protettivo per il dolore in corso di IVG farmacologica. Al contrario, la precedente storia di dismenorrea severa ed elevati livelli ai questionari GHQ-12 e GAD-7, indicanti alti livelli di ansia pre-trattamento, sono risultati dei fattori predittivi di VAS >70 durante l'IVG farmacologica.

Si è evidenziata una correlazione statisticamente significativa tra l'aumentare della VAS e il ridursi dell'età al momento del trattamento, sebbene tale correlazione non sia stata inserita all'interno dell'analisi multivariata; tale dato è in linea con quanto riportato da Kemppainen et al in un recente studio della Letteratura [13].

In accordo con Kemppainen et al, lo stato d'ansia valutato prima della somministrazione della terapia, è risultato direttamente correlato con la VAS registrata al momento del trattamento [13]. Le pazienti quindi con uno stato d'ansia maggiore, hanno registrato una sintomatologia severa.

L'anamnesi di dismenorrea (VAS \geq 70) è risultata il principale fattore di rischio per severo dolore in corso di trattamento. Tale risultato è in linea con precedenti studi in Letteratura [10–12, 14], sebbene il meccanismo fisiopatologico non si ancora stato chiarito.

Il precedente parto spontaneo è risultato un fattore estremamente protettivo nei confronti del dolore provato in corso di IVG farmacologica.

Questo dato è in linea con uno studio pubblicato nel 2011 da S. Suhonen, nel quale sono state incluse 58 pazienti sottoposte a IVG farmacologica entro 63 giorni di gestazione, riscontrando una correlazione inversa tra il numero di precedenti parti spontanei vaginali e il dolore in corso di trattamento [15]. Un ulteriore studio pubblicato nel 2004 da H. Hamoda, ha dimostrato una minor sintomatologia dolorosa durante il trattamento dell'aborto farmacologico al di sotto delle 22 settimane di gestazione, nelle donne con pregressi parti [22]. Tra le pazienti che hanno raccolto informazioni sull'aborto farmacologico prima di presentarsi presso i nostri ambulatori dedicati e le pazienti che viceversa non si sono preventivamente informate, non vi sono state differenze statisticamente significative in termini di sintomatologia dolorosa provata in corso di trattamento. Per l'interpretazione di tale dato è necessario però tenere in considerazione che tutte le pazienti che si presentano presso i nostri ambulatori dedicati alle IVG effettuano al primo accesso (V0 per la popolazione in studio) un accurato counselling specialistico con il ginecologo di riferimento, ottenendo dettagliate informazioni in merito ai rischi/benefici dei trattamenti proposti.

Il setting multicentrico e la raccolta dati prospettica costituiscono i principali punti di forza del nostro studio che ha raccolto, inoltre, una casistica tra le maggiori presenti in Letteratura, raggiungendo il numero di pazienti prefissate durante la power analysis. Gli stretti criteri di inclusione e di esclusione hanno determinato un campione adeguato per la complessa analisi statistica effettuata. Inoltre, questo è il primo studio che analizza i dati relativi alla situazione italiana, in seguito all'estensione dell'IVG farmacologica oltre i 49 giorni di gestazione.

La principale limitazione dello studio è rappresentata dalla mancanza di universalità del regime farmacologico analgesico in corso di IVG farmacologica, sebbene entrambi i centri coinvolti adottino la stessa condotta e, in accordo con i nostri criteri di esclusione, non siano state incluse le pazienti che hanno assunto regimi differenti o hanno rifiutato la terapia antalgica.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), la Federazione Internazionale di Ginecologia e Ostetricia (FIGO), l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) e il Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) raccomandano la somministrazione routinaria di FANS, ma senza specificare un comune standard terapeutico [2, 18–20]. Sono, pertanto, necessari ulteriori studi che valutino il regime analgesico ottimale e che confermino i nostri risultati riguardanti i fattori predittivi di severo dolore, anche in differenti setting di studio.

L'IVG farmacologica è, infatti, una pratica sicura ed efficace, ma gravata da una maggior necessità di copertura analgesica rispetto al trattamento chirurgico [13]. La maggior parte delle donne riferisce dolore in corso di trattamento e sino a un quarto delle pazienti riferisce severo dolore [13]. Nonostante questo importante dato, non sono disponibili ad oggi management terapeutici standardizzati che permettano di prevenire la sintomatologia dolorosa durante la procedura. Le variazioni tra i vari metodi rendono, quindi, complesso il confronto tra gli studi [26]. Un recente sondaggio ha, infatti, dimostrato un'ampia variazione tra i metodi analgesici utilizzati in corso di IVG farmacologica nei diversi centri [27], che quindi non consente una comparazione dei risultati.

Riguardo la recente estensione in Italia del limite di IVG farmacologica oltre i 49 giorni di età gestazionale, è interessante notare come non siano state riscontrate differenze statisticamente significative in termini di VAS in corso di trattamento, tra le pazienti sottoposte a IVG farmacologica al di sotto del 49° giorno di gestazione e le pazienti al di sopra di tale epoca. Allo stesso modo non si è dimostrata statisticamente significativa la necessità di ricorrere a RCU per fallimento del trattamento in questi due gruppi. Tali dati sono estremamente rilevanti, se contestualizzati all'interno della nostra realtà nazionale. L'ampliamento delle epoche gestazionali incluse nel trattamento farmacologico è, infatti, in Italia estremamente recente [4, 5] e rassicura che il tasso di soddisfazione sia alto in entrambi i gruppi.

CONCLUSIONI

L'interruzione volontaria farmacologica di gravidanza è una metodica efficace e sicura, sempre più utilizzata, ma caratterizzata da un'elevata associazione con severa sintomatologia dolorosa.

Dalla nostra casistica sono risultate a maggior rischio di sviluppare dolore in corso di trattamento le pazienti di età inferiore, con livello di scolarizzazione superiore, con pregresse revisioni strumentali di cavità uterina, con anamnesi di severa dismenorrea e un livello basale d'ansia maggiore. È risultato invece protettivo il pregresso parto spontaneo vaginale.

Ad oggi in Letteratura pochi studi hanno indagato i fattori predittivi di dolore pelvico in corso di IVG farmacologica.

Inoltre, nonostante l'importante impatto della sintomatologia dolorosa in corso di trattamento, tale in alcuni casi da far virare verso l'opzione chirurgica, non esistono protocolli standardizzati di terapia antalgica.

Risulta quindi fondamentale la delineazione di fattori di predittivi di dolore, per individuare le pazienti a maggior rischio, a cui somministrare un'idonea terapia profilattica. L'obiettivo dev'essere, infatti, quello di implementare nei casi selezionati la terapia antalgica da somministrare contestualmente al trattamento, con lo scopo di ridurre il dolore provato e la richiesta di rescue dose.

BIBLIOGRAFIA

1. Legge 22 maggio 1978, n. 194. Norme per la tutela sociale della maternità e sull'interruzione volontaria della gravidanza.
2. World Health Organization (WHO). Safe abortion: technical and policy guidance for health systems. Second edition, 2012.
3. Determina AIFA, comunicato n° 130. RU486: decisioni CdA, 2009.
4. Determinazione AIFA n. 865/2020. Modifica delle modalità di impiego del medicinale Mifegyne a base di mifepristone (RU486).
5. Ministero della Salute. Linee di indirizzo sulla interruzione volontaria di gravidanza con mifepristone e prostaglandine, 2020.
6. Ministero della Salute. Relazione del ministro della salute sulla attuazione della legge contenente norme per la tutela sociale della maternità e per l'interruzione volontaria di gravidanza (Legge 194/78), 2019.
7. Assessorato politiche per la salute, Emilia-Romagna. Relazione sull'interruzione volontaria di gravidanza in Emilia-Romagna nel 2020-2021.
8. Abubeker Ferid A, et al. Medical termination for pregnancy in early first trimester (≤ 63 days) using combination of mifepristone and misoprostol or misoprostol alone: a systematic review. *BMC Women's Health*. 2020; 20(1): 142.
9. Kulier R, et al. Medical methods for first trimester abortion. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011.
10. Bygdeman M, et al. Progesterone receptor blockage. Effect on uterine contractility and early pregnancy. *Contraception*. 1985; 32: 45-51.
11. Avraham S, et al. Pre-emptive effect of ibuprofen versus placebo on pain relief and success rates of medical abortion: a double-blind, randomized, controlled study. *Fertility and Sterility*. 2012; 97(3): 612-5.

12. Wiebe E, et al. Pain control in medical abortion. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2001; 74(3): 275-80.
13. Kemppainen V, et al. Pain during medical abortion in early pregnancy in teenage and adult women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020; 99(12): 1603-10.
14. Livshits A, et al. Ibuprofen and paracetamol for pain relief during medical abortion: a double-blind randomized controlled study. *Fertility and Sterility*. 2009; 91(5): 1877-80.
15. Suhonen S, et al. Pain during medical abortion: predicting factors from gynecologic history and medical staff evaluation of severity. *Contraception*. 2011; 83(4): 357-61.
16. Goldberg D.P, et al. The validity of two versions of the GHQ in the WHO study of mental illness in general health care. 1997: 191±197.
17. Spitzer Robert L, et al. A Brief Measure for Assessing Generalized Anxiety Disorder: The GAD-7. *Arch Intern Med*. 2006; 166(10): 1092.
18. The development of a six-item short-form of the state scale of the Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (STAI). *British Journal of Clinical Psychology*. 1992; 31: 301-6.
19. Gaudry E, et al. Validation of the State-Trait Distinction in Anxiety Research. *Multivariate Behavioral Research*. 1975; 10(3): 331-41.
20. Arena A, et al. The unbearable burden of endometriosis: Results from a large cohort about anxiety reduction during the first outpatient evaluation. *Journal of Psychosomatic Research*. 2021; 147: 110512.
21. Lenzi J, et al. Tips for calculating and displaying risk-standardized hospital outcomes in Stata. *Stata*. 2019; 19(2): 477–96.
22. Hamoda H, et al. Analgesia requirements and predictors of analgesia use for women undergoing medical abortion up to 22 weeks of gestation. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2004; 111(9): 996-1000.

23. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists (RCOG). Best practice in comprehensive abortion care. 2015.
24. Faúndes A, et al. FIGO Working Group on the Prevention of Unsafe Abortion and its Consequences. The combination of mifepristone and misoprostol for the termination of pregnancy. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2011; 115(1): 1-4.
25. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol. Practice bulletin no. 143: medical management of first-trimester abortion*. 2014.
26. Jackson E, et al. Pain control in first-trimester and second-trimester medical termination of pregnancy: a systematic review. *Contraception*. 2011; 83(2): 116-26.
27. Fiala C, et al. Pain management for up to 9 weeks medical abortion – An international survey among abortion providers. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2018; 225: 181-4.