Bollettino di Ginecologia Endocrinologica
Vol 13:30-35, 2019

Effetti dei contraccettivi ormonali e della spirale medicata sul tono dell'umore e sulla libido

Alba Manzo, Alessia Prati, Martina Caroli, Veronica Tomatis, Melania Arnesano, Fedora Ambrosetti, Christian Battipaglia, Alessandro D. Genazzani
Centro di Ginecologia Endocrinologica, Clinica Ostetrica Ginecologica, Università di Modena e Reggio Emilia

ABSTRACT

{ITA} La contraccezione ormonale rappresenta da molti anni uno degli strumenti più utilizzati per il controllo delle nascite, e grazie alle proprietà intrinseche soprattutto del progestinico utilizzato, è diventata anche una vera e propria terapia per molte problematiche ginecologiche. Gli ormoni sessuali steroidei oltre che sull'utero e le ovaie agiscono anche su altri organi ed apparati, tra cui il sistema nervoso centrale (SNC): ciò rende ipotizzabile un'interazione dei contraccettivi ormonali su alcune funzioni cerebrali come la regolazione del tono dell'umore e della funzione sessuale. Alcune donne sperimentano infatti un peggioramento del tono dell'umore e della libido sotto utilizzo del contraccettivo, e questo determina significativi risvolti sull'accettabilità a lungo termine. Per il Ginecologo diventa quindi importante considerare la possibilità di questi eventi avversi ed eseguire un corretto counseling con la paziente per una scelta contraccettiva adeguata e tollerabile.

-

{ENG} Hormonal contraception represents of the most widely used tools for birth control, and thanks to the intrinsic properties for great part due to the progestin, it represents also a treatment for many gynecological problems. Steroid sex hormones act on several organs and systems, including the CNS, as well as on the uterus and ovaries: this makes it possible to hypothesize an interaction of hormonal contraceptives on certain brain functions such as the regulation of mood and sexual function. In fact, some women experience a worsening of mood and libido under contraceptive use, and this leads to significant implications for long-term acceptability. It is therefore important for the Gynecologist to consider the occurrence of these side effects and to perform proper counseling with the patient for an adequate and tolerable contraceptive choice.

INTRODUZIONE

Sin dalla sua introduzione nel 1960, la contraccezione ormonale orale ha rivoluzionato la vita di milioni di donne in tutto il mondo, permettendo una pianificazione delle tappe critiche della vita femminile, e ponendo la maternità sul piano di una scelta consapevole e non di un destino biologico [1]. La contraccezione ormonale orale è ancora oggi la metodica più utilizzata nel mondo per il controllo delle nascite, ma con il passare degli anni la terapia estroprogestinica, in virtù delle molteplici proprietà delle molecole contenute al suo interno, è stata ampiamente utilizzata anche per il trattamento di altre problematiche ginecologiche, come ad esempio le irregolarità mestruali, la dismenorrea, l'iperandrogenismo, la sindrome dell'ovaio policistico, l'endometriosi [2].

Proprio per queste molteplici opportunità terapeutiche il mondo della contraccezione ormonale si è ampliato costantemente con nuove molecole, diversi dosaggi e diverse vie di somministrazione, anche per una migliore personalizzazione della scelta contraccettiva sulla donna e sulle sue specifiche problematiche. La scelta contraccettiva va infatti fatta "su misura" della paziente per favorire i benefici extra-contraccettivi e per limitare al massimo gli effetti collaterali del farmaco. La scelta della componente estrogenica e progestinica, il tipo di regime (esteso, flessibile, con una pausa di 4 o di 7 giorni), e la via di somministrazione (orale, vaginale, transdermica, intrauterina, sottocutanea) hanno permesso ancora di più di adattare la scelta sulle esigenze della singola donna [3,4].

La contraccezione ormonale determina nell'organismo dei cambiamenti a livello biologico e psicologico, e gli eventuali effetti avversi giocano un ruolo importante nel determinarne l'accettabilità e l'utilizzo continuo [5]. La ricerca si è diretta verso lo sviluppo di contraccettivi con dosaggi più bassi di estrogeni e con progestinici più selettivi in modo da minimizzare gli effetti sfavorevoli indotti dagli ormoni steroidei [6,7]. Gli effetti avversi più comuni sono la nausea, la tensione mammaria, la ritenzione idrica e l'aumento di peso, la cefalea, le alterazioni del tono dell'umore e della sessualità: questo perché i recettori per gli estrogeni e i progestinici sono presenti su moltissimi organi ed apparati influenzandone la funzione e la risposta a particolari condizioni. In particolar modo gli estrogeni e i progestinici possiedono molti recettori a livello del sistema nervoso centrale. Le fluttuazioni ormonali proprie della donna possono influenzarne molto lo stato psico-fisico. Alcune donne sono particolarmente suscettibili nello sviluppare alterazioni del tono dell'umore durante la "finestra di vulnerabilità" rappresentata dalle ampie fluttuazioni ormonali, e ciò contribuisce all'instaurarsi di condizioni fisiopatologiche quali la sindrome premestruale, il disturbo disforico premestruale, la depressione post-partum e della transizione menopausale [8, 9]. Gli ormoni sessuali agiscono sulle strutture ipotalamiche,

limbiche e sulla corteccia prefrontale, modulando circuiti cerebrali coinvolti nel benessere psicoemotivo e sessuale che includono il sistema GABAergico, serotoninergico e oppioidergico [10]. Ciò è particolarmente importante per il Progesterone, il cui suo metabolita principale, l'Allopregnanolone, agisce come agonista dei recettori GABA-A, esercitando quindi un ruolo modulatorio sul tono dell'umore, sullo stress, e sul comportamento agendo come ansiolitico e sedativo [11]. Inoltre il Progesterone è un importante regolatore degli oppiodi endogeni, agendo sulla sintesi e secrezione di beta-Endorfina, che svolge un ruolo fondamentale nella regolazione del sistema autonomo, endocrino e somatico, regolando molti processi emotivi, di eccitamento sessuale e di piacere [12, 13]i. Gli ormoni sessuali infatti controllano le componenti emotive, fisiche e cognitive della funzione sessuale, influenzando il desiderio, l'eccitazione mentale e genitale, l'orgasmo e l'appagamento[1]. Inoltre, grazie ad una serie di effetti a livello delle componenti vascolari e neuromuscolari degli organi genitali, gli ormoni sessuali esercitano un ruolo critico emodinamico che governa il fenomeno della vasodilatazione e lubrificazione vulvare e vaginale, oltre che nella risposta orgasmica [14].

Appare quindi evidente come le componenti ormonali dei contraccettivi possano avere un'influenza sia sul tono dell'umore che sulla sessualità. Molti studi sono stati eseguiti per indagare sugli effetti dell'uso dei contraccettivi orali sul tono dell'umore e sulla libido. Tuttavia molti di essi sono stati condotti in un periodo in cui i dosaggi di estroprogestinici erano considerevolmente più alti, causando degli effetti collaterali maggiori che impattavano anche sul tono dell'umore in maniera rilevante. Da allora numerose formulazioni di COC con dosaggi più bassi hanno permesso di ridurre gli effetti avversi mantenendo la stessa efficacia contraccettiva.

Sanders et al. Hanno riportato come gli effetti collaterali sul versante sessuale ed emotivo rappresentino tra i fattori predittivi più importanti di discontinuità/cambiamento del contraccettivo [15]. Tuttavia gli studi che hanno cercato di indagare sul rapporto tra tono dell'umore, sessualità e uso di CO non hanno fornito risultati univoci: una piccola percentuale di donne ne risulta coinvolta positivamente o negativamente, mentre la maggior parte non né risulta influenzata. Ciò è probabilmente dovuto alla presenza di numerose limitazioni metodologiche, di eterogeneità delle popolazioni studiate, di differenze tra le varie formulazioni contraccettive, ma soprattutto della soggettività dei sintomi correlabili all'uso della CO difficilmente quantificabili univocamente. È stato anche rilevato che in donne sane che non presentano disturbi latenti del tono dell'umore la CO a basso dosaggio non induce sintomi psicologici di tipo avverso, nonostante la significativa riduzione dei livelli di neurosteroidi [16].

Il principale meccanismo d'azione dei contraccettivi ormonali è la soppressione dell'ovulazione. La componente estrogenica causa un aumento della produzione di SHBG (sex hormone binding globulin), che porta ad una diminuzione di Androstenedione e Testosterone circolante libero [17, 18]. Inoltre, principalmente attraverso l'azione dei progestinici, i COC sopprimono direttamente la produzione di androgeni nelle ovaie e, in misura minore, nelle ghiandole surrenali. I progestinici antiandrogenici inibiscono l'enzima 5a-reduttasi, che converte il Testosterone in Diidrotestosterone, il quale rappresenta la forma attiva che si lega ai recettori cellulari [19]. I cambiamenti nei livelli di androgeni variano a seconda dell'individuo [17]. Anche se i livelli di Androstenedione/Testosterone e Testosterone libero sono ridotti nelle utilizzatrici COC, la funzione sessuale non ne risulta sempre inficiata. Non c'è una chiara associazione tra livello di androgeni e diminuzione del desiderio sessuale [18]. A lungo è stata riconosciuta l'influenza del Testosterone nella modulazione del desiderio sessuale, dell'orgasmo e nella frequenza dei rapporti sessuali [20]. Al contrario, due studi condotti recentemente non hanno trovato nessuna correlazione tra funzione sessuale e livelli androgenici, suggerendo che gli androgeni non abbiano un effetto diretto sui meccanismi dell'eccitazione, ma possano influenzare altri aspetti del desiderio sessuale, come i pensieri e le fantasie [21] .

CONTRACCETTIVO ORALE

Il tipo di progestinico e il rapporto estrogeno/progestinico possono giocare un ruolo fondamentale nel modulare la funzione sessuale ed il comportamento in generale, sia per il differente impatto esercitato sugli androgeni circolanti, sia per la specifica modulazione di circuiti cerebrali coinvolti nella regolazione del benessere psicoemotivo [22].

In uno studio randomizzato controllato condotto da Graham et al, 150 pazienti con desiderio di iniziare la contraccezione sono state inserite in 3 gruppi: estroprogestinico orale a base di Levonogestrel, pillola a base di solo Levonogestrel, o placebo. La minima incidenza di depressione è stata rilevata nel gruppo con pillola a base di solo Progestinico, tuttavia al terzo mese di trattamento non sono state rilevate differenze tra i 3 gruppi [23]. Molti studi sono stati eseguiti nell'ipotesi che i cambiamenti nella funzione sessuale nelle donne che utilizzano un COC con un progestinico antiandrogenico possano differire in maniera significativa da quelli osservati in pazienti che non fanno uso di questo tipo di contraccezione [24]. Ciaplinskiene et al. hanno ad esempio condotto uno studio per investigare gli effetti di un COC contenente 30 μg di EE e 3 mg di Drospirenone sulla funzione sessuale delle pazienti arruolate, utilizzando come strumento di misura il Female Sexual Function Index (FSFI) al tempo 0 e dopo 3 mesi di trattamento. L'FSFI, creato da Rosen et al [25], è un questionario che misura la funzione sessuale (desiderio, eccitazione, lubrificazione, orgasmo, soddisfazione, dolore) basato su 19 domande a cui va assegnato uno score da 1 a 5. Il punteggio va da un minimo di 2 a un massimo di 36, e un valore al di sotto di 26.55 punti rappresenta uno stato di disfunzione sessuale. Dopo 3 mesi di trattamento è stato osservato un declino significativo della funzionalità sessuale nelle pazienti arruolate, soprattutto per quanto riguarda il desiderio e l'arousal, ipotizzando che ciò sia dovuto ad un decremento dei livelli circolanti di Testosterone biodisponibile, coinvolto nella stimolazione del desiderio sessuale e nella regolazione del flusso sanguigno genitale.

Nel trial multicentrico randomizzato in doppio-cieco di Yonkers et al del 2005, sono state trattate 161 donne con Drospirenone 3 mg e Etinilestradiolo 20 μg (24 giorni di pillola attiva e 4 giorni di intervallo) per tre cicli consecutivi, confrontate con 161 donne che assumevano placebo. Sono state incluse nello studio donne con diagnosi di PMDD, in accordo con i criteri diagnostici del DSM-IV, con sintomi da moderati a severi in due cicli consecutivi precedenti (registrati tramite il Daily Re-

cord of Severity of Problems, DRSP), assenza di disturbi psichiatrici, non in terapia per PMDD e che non avevano assunto contraccettivi ormonali nei tre mesi precedenti. Sono state considerate Responders donne che, alla fine del trattamento, hanno registrato una riduzione del 50% o più della DRSP: il 47% delle donne trattate con contraccettivo ormonale ha registrato un miglioramento della sintomatologia, rispetto al 36% delle donne che assumevano placebo. Il miglioramento dei sintomi è risultato significativamente maggiore per tutti gli 11 item della DRSP. Sono stati anche confrontati gli score della DRSP tra il 21° e il 24° giorno del ciclo con quelli tra il 25° e il 28° giorno (pillola senza principio attivo) per valutare la ripresa della sintomatologia durante i giorni liberi da terapia: non vi erano differenze significative tra i due intervalli di tempo. Il contraccettivo ormonale a base di Drospirenone e Etinilestradiolo somministrato per 24 giorni del ciclo risulterebbe, quindi, efficace nel ridurre sia i sintomi fisici, sia i sintomi psichici e comportamentali rispetto al placebo [26].

Un altro studio condotto da Strufaldi compara gli effetti di due pillole contraccettive con differenti dosaggi degli stessi componenti estroprogestinici (EE30/LNG150 versus EE20/LNG100), sui livelli di androgeni plasmatici e sulla libido in pazienti con storia di disfunzione sessuale: si è visto che la pillola con 150 μg di LNG ha diminuito i livelli di androgeni circolanti in maniera significativa, ma non c'è stato un peggioramento della funzione sessuale, laddove invece questa risulta migliorata nelle utilizzatrici della formulazione EE20/LNG 100, ove i livelli di androgeni decrescono ma in maniera non significativa [27].

In un altro trial randomizzato in cui le donne ricevevano una pillola e/p contenente 20 μg o 30 μg di Etinil-Estradiolo, le pazienti con la dose più bassa di estrogeno andavano incontro più frequentemente a peggioramento del tono dell'umore [28]. Un altro studio randomizzato ha risultati diversi: in 2 gruppi di donne che ricevevano un e/p con dosaggi di EE differente (25 vs 35 μg), le pazienti con il dosaggio più basso avevano un miglioramento dell'umore durante la fase premestruale [29].

Altri studi che comparano diverse formulazioni (trifasiche, monofasiche), hanno rilevato un peggioramento del tono dell'umore per le pillole a formulazione trifasica [30], mentre è stato riscontrato un minor grado di variazione di tono dell'umore per le utilizzatrici di pillola monofasica [31, 32].

Per quanto riguarda la ciclicità dell'assunzione del coc sono emerse differenze: in uno studio prospettivo in cui le pazienti assumevano il contraccettivo dapprima in maniera ciclica, e poi in maniera continua senza interruzione per 6 mesi, le variazioni del tono dell'umore erano significativamente minori quando la pillola veniva presa in maniera continua [33].

Altri studi si sono focalizzati sugli effetti sulla sessualità della pillola a base di estradiolo naturale (E2). L'E2 ha un'azione biologica inferiore rispetto all'EE per quanto concerne l'induzione di proteine a livello epatico, tra cui l'SHBG, perchè, al contrario dell'EE non ha il gruppo etinilico in posizione 17 che ne previene l'idrossilazione e la glicuronoconiugazione epatica. Lo scarso effetto del E2 sulla SHBG, e l'effetto del E2 a livello centrale e periferico giustificano i risultati ottimali ottenuti in corso di trattamento con Estradiolo Valerato/Dienogest sui parametri della sessualità (desiderio, soddisfazione) in diversi studi.

Di Carlo et al. hanno condotto uno studio osservazionale sugli effetti della pillola quadrifasica a base di Estradiolo Valerato e Dienogest utilizzando 2 questionari: lo SF-36 per valutare la qualità della vita, e l'FSFI per valutare la funzione sessuale. Dopo sei mesi di trattamento, le pazienti hanno riportato un miglioramento globale della qualità della vita e della funzione sessuale in termini di desiderio, soddifazione e dolore. Al contrario è stata rilevata una significativa riduzione del parametro lubrificazione. Gli autori concludono osservando che il miglioramento in soddisfazione sia probabilmente dovuto all'effetto contraccettivo che garantisce una vita sessuale più rilassata e alla riduzione del dolore. Ipoteticamente, il minor impatto di E2V sui livelli di SHBG, determinando concentrazioni più elevate di Testosterone libero a confronto al COC contenente Etinilestradiolo, previene la perdita del desiderio sessuale spesso osservato nelle donne utilizzatrici di contraccettivi orali [34]. Risultati analoghi sono stati riportati da Caruso et al, mostrando nelle utilizzatrici della pillola E2V/DNG un miglioramento della sessualità in termini di desiderio, eccitazione, orgasmo, dispareunia, in 6 mesi di trattamento [35].

ANELLO VAGINALE CONTRACCETTIVO

Come per i contraccettivi orali, anche l'anello vaginale è stato studiato per quanto riguarda gli effetti sul tono dell'umore e sulla libido. L'anello vaginale è un dispositivo che rilascia circa 15 μg di EE e 120 μg di Etonogestrel al giorno per un ciclo di 3 settimane al mese. La via transvaginale ha permesso di superare molti degli svantaggi dei contraccettivi orali, inoltre l'Etonogestrel sembra non possedere attività androgenica. La sua efficacia, tollerabilità e accettabilità è stata ampiamente documentata in numerosi studi su larga scala [2], ma per ciò che riguarda i cambiamenti del tono dell'umore e della funzione sessuale, anche in questo caso i risultati sono contrastanti: un recente trial condotto da Veres ha dimostrato che le utilizzatrici dell'anello vaginale hanno meno dispareunia e un incremento della lubrificazione vaginale rispetto alle pazienti che utilizzano i COC [36] Ancora, due piccoli studi randomizzati rilevano un miglioramento nel desiderio e nella soddisfazione sessuale nelle utilizzatrici di anello vaginale [37, 38]. In contrasto, Gracia et al in un recente studio hanno riscontrato un lieve peggioramento nella funzione sessuale.

Battaglia et al hanno condotto un trial prospettico randomizzato che mette in confronto un contraccettivo orale a base di EE e Drospirenone con l'anello vaginale, valutando la differenza tra i due in termini di variazioni della libido (misurato tramite il McCoy Female Sexuality Questionnaire) e di vascolarizzazione clitoridea (misurata tramite ecodoppler). Uno dei segni più precoci dell'eccitazione sessuale femminile è infatti un incremento del flusso vascolare vulvare, vaginale e clitorideo. In entrambi i gruppi è stata evidenziata una riduzione del punteggio del MFSQ, e un aumento dei livelli plasmatici di SHBG. Le donne trattate con la pillola contenente 30 μg di EE e 3 mg di DRSP hanno mostrato un'evidente riduzione dei livelli di testosterone e del FAI (free androgen index), una riduzione del numero di rapporti settimanali, della frequenza degli orgasmi, e del volume e vascolarizzazione clitoridea. Le utilizzatrici dell'anello vaginale invece non hanno mostrato un cambiamento significativo della vascolarizzazione clitoridea, del numero di rapporti/settimana, della frequenza degli orga-

smi e del dolore durante il rapporto (riportando una moderata lubrificazione vaginale). Gli autori ipotizzano che le utilizzatrici dell'anello vaginale abbiano dei livelli circolanti di ormoni esogeni più stabili rispetto alle pazienti che usano il coc, e che le più alte concentrazioni di EE nella vagina possano risultare in un aumento locale di glicogeno/glicoproteine e quindi di acqua, necessari per la formazione del muco vaginale [2].
Un altro studio condotto da Sabatini ha messo a confronto 3 tipi di estroprogestinico: pillola con EE20/LNG100, pillola con EE15/GSD60, anello vaginale. Le utilizzatrici di COC hanno riportato un maggior impatto negativo sul tono dell'umore rispetto alle utilizzatrici di anello vaginale. Inoltre, il gruppo di trattamento con LNG ha riportato più secchezza vaginale rispetto al gruppo GSD, e solo il 2,1 % delle paziente utilizzatrici di anello vaginale ha riportato secchezza. Per quanto riguarda la funzione sessuale, le pazienti in trattamento con COC hanno mostrato un decremento del desiderio e della soddisfazione sessuale, più marcato nel gruppo della pillola con 15 μg di EE rispetto al gruppo della pillola con 20 μg di EE, mentre le utilizzatrici di anello hanno riportato un incremento progressivo del desiderio durante i 12 cicli di trattamento [5].

SPIRALE MEDICATA (IUD) AL PROGESTERONE

L'efficacia della spirale medicata al Progesterone è dovuta principalmente agli effetti locali, ma piccole quantità di Levonogestrel rilasciate dal dispostivo vengono assorbite ed entrano nel circolo sanguigno determinando effetti sistemici[38, 39]. La concentrazione sierica dipende dalla spirale utilizzata: Apter e al. riportano che la media delle concentrazioni plasmatiche di LNG sia 74.3 ng/L nelle 24 ore per la spirale a minor contenuto di LNG (13.5mg), 114 ng/l per la spirale 19.5 mg, e 218 ng/L per quella con 52 mg di LNG [40], con notevoli differenze individuali di assorbimento. Queste concentrazioni comunque sono molto più basse in relazione ai livelli plasmatici di progestinico nelle utilizzatrici di POP (progestin-only pill). Molti studi sono stati condotti sugli effetti sistemici delle LNG-IUS, includendo anche gli effetti su tono dell'umore. Ciò soprattutto in seguito ad uno studio condotto da Aleknavicuite in cui veniva riportato un aumento dei livelli di cortisolo nelle utilizzatrici di LNG IUS 52 mg, connettendolo ad un rischio aumentato di sviluppare depressione, ansietà ed insonnia [41]. In contrasto, molti studi riportano che il numero di donne che sviluppano severe alterazioni del tono dell'umore in seguito all'utilizzo dell'LNG-IUS sia molto basso. Gli effetti sul tono dell'umore sono riconosciuti e riportati sul foglio illustrativo dei suddetti devices. Uno studio del 2012 che confrontava le due spirali LNG 20 μg/die e LNG 12 μg/die, riportava un'incidenza di alterazioni del tono dell'umore rispettivamente del 9.8% e 14% [42]. Toffol et al, tramite l'utilizzo del questionario BDI (Beck Depression Inventory), non hanno rilevato un'associazione significativa tra l'insorgenza di alterazioni del tono dell'umore e l'utilizzo di LNG-IUS, anche comparandoli con i dati delle utilizzatrici e non utilizzatrici di contraccezione ormonale.
Le alterazioni del tono dell'umore con l'utilizzo delle spirali al Progesterone sono effetti poco comuni, e la variabilità della risposta individuale all'esposizione agli ormoni esogeni è considerevole. Alcune donne che presentano alterazioni del tono dell'umore associate a cambiamenti ormonali fisiologici come ad esempio la fase premestruale, il postpartum o la transizione menopausale, possono essere a maggior rischio di sviluppare una sindrome depressiva, e ciò è probabilmente dovuto ad un'aumentata sensibilità alle intense fluttuazioni ormonali [4]. La ESC (European Society of Contraception) ha redatto nel 2017 un Expert Statement in cui riporta che nelle donne che hanno un'anamnesi positiva per sindrome depressiva, la LNG-IUS e gli altri contraccettivi a base di solo Progesterone non andrebbero considerati come prima scelta. Inoltre affermano che eseguire un corretto counseling con la paziente aiuta ad indentificare quelle donne che sono più vulnerabili alle fluttuazioni ormonali e quindi più a rischio di un peggioramento del tono dell'umore con l'utilizzo di ormoni esogeni [43].

CONCLUSIONI

Il mondo della contraccezione ormonale ha rivoluzionato il mondo della donna permettendo di vivere la sua sessualità in maniera più libera e consapevole, allo stesso tempo offrendo un metodo maneggevole, sicuro ed efficace nel controllo delle nascite. Le formulazioni più recenti con dosaggi minori di estrogeni e progestinici più selettivi hanno minimizzato gli effetti avversi dei contraccettivi ormonali; tuttavia è importante tenere a mente che, essendo gli estrogeni e i progestinici ormoni che agiscono a livello del SNC, sono possibili delle interferenze con il tono dell'umore e la libido. Molti studi hanno cercato di indagare questo rapporto, non arrivando tuttavia a conclusioni univoche. Ciò è dovuto innanzitutto all'estrema difficoltà nello scindere i fattori biologici dagli aspetti psicosociali e relazionali che possono interferire nella sessualità e nel tono dell'umore femminile, e dall'altro dalla mancanza di strumenti metodologici che permettano di quantificare ed uniformare dei sintomi così soggettivi.
Sebbene la maggior parte delle utilizzatrici di CO non riporti un effetto negativo importante sul tono dell'umore e sulla libido, vi è una piccola percentuale che invece ne risulta fortemente interessata, tanto da indurre la sospensione del contraccettivo. È importante eseguire quindi un corretto counseling con le pazienti desiderose di contraccezione, in modo che esse possano meglio considerare e capire i potenziali effetti avversi sul versante psichico e sessuale. È altresì fondamentale raccogliere una corretta anamnesi per identificare le pazienti che possano essere a maggior rischio di sviluppare questi sintomi, indirizzandole quindi verso un tipo di contraccezione più adeguato e tollerabile.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Nappi R.E, Tonania S, Santamaria V, Terrenoa E, Martinia E, Albani F, Polatti F. Sessualità e benessere premestruale: la scelta del contraccettivo e del progestinico. Bollettino di Ginecologia Endocrinologica Vol 4:62 -67, 2010
2. Battaglia C, Morotti E, Persico N., Battaglia B., Busacchi P, Casadio P. ,Paradisi R., Venturoli S. Clitoral Vascularization and Sexual Behavior in Young PatientsTreated with Drospirenone–Ethinyl Estradiol or Contraceptive Vaginal Ring: A Prospective, Randomized, Pilot Study. J Sex Med 2014;11:471–480
3. Blumenthal PD, Edelman A. Hormonal contraception. Obstet Gynecol 2008;112:670-684
4. Sulak PJ. Continuous oral contraception: changing times. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2008;22:355-374
5. Sabatini R., Cagiano R. Comparison profiles of cycle control, side effects and sexual satisfaction of three hormonal contraceptives. Contraception 74 (2006) 220– 223.
6. Piccinino LJ, Mosher WD. Trends in contraceptive use in the United States: 1982–1995. Fam Plann Perspect 1998;30:4–10.
7. Rosenberg MJ, Meyers A, Roy V. Efficacy, cycle control and side effects of low and lower dose oral contraceptives: a randomized trial of 20 Ag and 35 Ag estrogen preparations. Contraception 2000;60:321– 9.
8. Soares CN, Zitek B. Reproductive hormone sensitivity and risk for depression across the female life cycle: a continuum of vulnerability? J Psychiatry Neurosci. 2008;33:331–343.
9. Cohen LS, Soares CN, Vitonis AF, et al. Risk for new onset of depression during the menopausal transition: the Harvard study of moods and cycles. Arch Gen Psychiatry. 2006;63: 385–390.
10. Skovlund CW, Mørch LS, Kessing LV, et al. Association of hormonalcontraception with depression. JAMA Psychiatry. 2016; 73:1154–1162.
11. Manzo A, Napolitano A, Prati A, Despini G, Caroli G, Tomatis V, Genazzani AD. La terapia ormonale sostitutiva e il ruolo del progesterone e dei progestinici. Bollettino di Ginecologia Endocrinologica Vol 12:14-21, 2018
12. K.A. Miczek, E.W. Fish, J.F. De Bold, Neurosteroids, GABAA receptors, and escalated aggressive behavior, Horm. Behav. 44 (2003) 242–257.
13. M.H. Beauchamp, B.K. Ormerod, K. Jhamandas, R.J. Boegman, R.J.Beninger, Neurosteroids and reward: allopregnanolone produces a conditioned place aversion in rats, Pharmacol. Biochem. Behav. 67 (2000) 29–35.
14. Nappi RE, Polatti F. The use of estrogen therapy in women's sexual functioning (CME). J Sex Med 2009;6:603-616
15. Sanders SA, Graham CA, Bass JL, et al. A prospective study of the effects of oral contraceptives on sexuality and well-being and their relationship to discontinuation. Contraception. 2001;64:51–58.
16. Rapkin AJ, Morgan M, Sogliano C, Biggio G, Concas A. Decreased neuroactive steroids induced by combined oral contraceptive pills are not associated with mood changes. Fertil Steril 2006;85:1371-1378
17. Davis AR, Casta~no PM. Oral contraceptives and sexuality. In: Goldstein I, Meston CM, Davis S, et al. editors. Women's sexual function and dysfunction. Study, diagnosis and treatment. London: Taylor and Francis; 2006. p. 290–296.
18. Pastor Z, Holla K, Chmel R. The influence of combined oral contraceptives on female sexual desire: a systematic review. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2013;18:27–43.
19. Guay AT, Spark R. Pathophysiology of sex steroids in women. In: Goldstein I, Meston CM, Davis S, et al. editors. Women's sexual function and dysfunction. Study, diagnosis and treatment. London: Taylor and Francis; 2006. p. 218–228.
20. Alexander GM, Sherwin BB. Sex steroids, sexual behavior and selection attention for erotic stimuli in women using oral contraceptives. Psychoneuroendocrinology 1993;18:91–102.
21. Martin-Loeches M, Ort_ı RM, Monfort M, et al. A comparative analysis of the modification of sexual desire of users of oral hormonal contraceptives and intrauterine contraceptive devices. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2003;8:129–134.
22. Oinonen KA, Mazmanian D. To what extent do oral contraceptives influence mood and affect? J Affect Disord 2002;70:229-240
23. Graham CA, Ramos R, Bancroft J, et al. The effects of steroidal contraceptives on the well-being and sexuality of women: a double blind, placebo-controlled, two-centre study of combined and progestogen-only methods. Contraception. 1995;52:363–369.
24. Čiaplinskienė L., Žilaitienė, Verkauskienė, Žalinkevičius, Bumbulienė, Vanagienė & Bitzer J. The effect of a drospirenone-containing combined oral contraceptive on female sexual function: a prospective randomised study. 2016 The European Society of Contraception and Reproductive Health.
25. Rosen R, Brown C, Heiman J, et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. J Sex Marital Ther. 2000;26:191–208.
26. Yonkers K, Brown C, Pearlstein T, Foegh M, Sampson-Landers C, Rapkin A. Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. Obstet Gynecol 2005; 106: 492–501.
27. Strufaldi R, Pompei LM, Steiner ML, Cunha EP, Ferreira J., Peixoto S, Fernandes CE. Effects of two combined hormonal contraceptives with the same composition and different doses on female sexual function and plasma androgen levels. Contraception 82 (2010) 147–154
28. Akerlund M, Rode A, Westergaard J. Comparative profiles of reliability, cycle control and side effects of two oral contraceptive formulations containing 150 micrograms desogestrel and either 30 micrograms or 20 micrograms ethinyl oestradiol. Br J Obstet Gynaecol. 1993;100:832–838.
29. Greco T, Graham CA, Bancroft J, et al. The effects of oral contraceptives on androgen levels and their relevance to premenstrual

mood and sexual interest: a comparison of two triphasic formulations containing norgestimate and either 35 or 25 microg of ethinyl estradiol. Contraception. 2007;76:8–17.
30. Warner P, Bancroft J. Mood, sexuality, oral contraceptives and the menstrual cycle. J Psychosom Res. 1988;32:417–427.
31. Bancroft J, Rennie D. The impact of oral contraceptives on the experience of perimenstrual mood, clumsiness, food craving and other symptoms. J Psychosom Res. 1993;37:195–202.
32. Walker A, Bancroft J. Relationship between premenstrual symptoms and oral contraceptive use: a controlled study. Psychosom Med. 1990;52:86–96.
33. Coffee AL, Kuehl TJ, Willis S, et al. Oral contraceptives and premenstrual symptoms: comparison of a 21/7 and extended regimen. Am J Obstet Gynecol. 2006;195:1311–1319.
34. Di Carlo C, Gargano V, De Rosa N, Tommaselli G.A, Sparice S, Nappi C. Effects of estradiol valerate and dienogest on quality of life and sexual function according to age. Gynecol Endocrinol, Early Online: 1–4
35. Caruso S, Agnello C, Romano M, Cianci S, Lo Presti L, Malandrino C, and Cianci A. Preliminary study on the effect of four-phasic estradiol valerate and dienogest (E2V/DNG) oral contraceptive on the quality of sexual life. J Sex Med 2011;8:2841–2850.
36. Veres S, Miller L, Burington B. A comparison between the vaginal ring and oral contraceptives. Obstet Gynecol 2004;104:555–63.
37. Davis SR, Bitzer J, Giraldi A, Palacios S, Parke S, Serrani M, Mellinger U, Nappi RE. Change to either a nonandrogenic or androgenic progestin-containing oral contraceptive preparation is associated with improved sexual function in women with oral contraceptive-associated sexual dysfunction. J Sex Med 2013. doi: 10.1111/jsm.12310.
38. Guida M, Di Spiezio Sardo A, Bramante S, Sparice S, Acunzo G, Tommaselli GA, Di Carlo C, Pellicano M, Greco E, Nappi C. Effects of two types of hormonal contraception—oral versus intravaginal- on the sexual life of women and their partners. Hum Reprod 2005;20:110–1106.
39. Soares CN, Zitek B. Reproductive hormone sensitivity and risk for depression across the female life cycle: a continuum of vulnerability? J Psychiatry Neurosci. 2008;33:331–343.
40. Apter D, Gemzell-Danielsson K, Hauck B, et al. Pharmacokinetics of two low-dose levonorgestrel-releasing intrauterine systems and effects on ovulation rate and cervical function: pooled analyses of phase II and III studies. Fertil Steril. 2014;101:1656–1662.
41. Aleknaviciute J, Tulen JHM, De Rijke YB, et al. The levonorgestrel- releasing intrauterine device potentiates stress reactivity. Psychoneuroendocrinology. 2017;80:39–45.
42. Gemzell-Danielsson K, Schellschmidt I, Apter D. A randomized, phase II study describing the efficacy, bleeding profile, and safety of two low-dose levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive systems and Mirena. Fertil Steril. 2012;97: 616–622. e1-3.
43. G. S. Merki-Feld, D. Apter, G. Bartfai, G. Grandi, K. Haldre, M. Lech, R. Lertxundi, I. Lete, P. Lobo Abascal, S. Raine, F. Roumen, D. Serfaty, L. P. Shulman, S. Skouby & J. Bitzer. ESC expert statement on the effects on mood of the natural cycle and progestin-only contraceptives. The European Society of Contraception and Reproductive Health 2017.