

19. Novembre

## I vaccini alterano il ciclo mestruale e inducono la sindrome premestruale?

*Essere donne è una scuola di sangue:  
tutti i mesi offriamo a noi stesse il suo spettacolo odioso.  
Oriana Fallaci*

**Ambrose Bierce** riteneva i "luoghi comuni" come *la saggezza di un milione di babbei espressa dagli epigrammi di uno sciocco.*

Durante questa pandemia ai "luoghi comuni demenziali", del secolo scorso, sulle donne *la donna durante il ciclo, non debba «buttar giù» la pasta, perché non cuocerebbe mai, non debba innaffiare i fiori perché si inaridirebbero, non debba preparare le conserve di pomodoro perché andrebbero a male, non debba tagliare le unghie (o i capelli) perché non ricrescerebbero.* (Ida Magl) se ne è aggiunto un altro aggiornato ai tempi pandemici: [i vaccini anti covid alterano il ciclo mestruale e inducono sindrome premestruale.](#)

Nel vuoto del sapere sono i pregiudizi a farla da padroni. La "sindrome premestruale" siglata dai manuali con "Spm". *Non è chiaro se si tratta di un disturbo reale o di un pregiudizio scientifico, inserito nella nosologia dal gruppo professionale a predominanza maschile degli psichiatri, per non avere a che fare con pazienti irritabili o irritanti.* (Umberto Galimberti)

Credeva di avere la sindrome premestruale, il dottore invece le disse che aveva due notizie per lei, una buona e una cattiva. La buona notizia era che stava bene, quella cattiva che aveva proprio un caratteraccio.

E' importante ricordare che cambiamenti mestruali sono stati segnalati nel 1913 a seguito di tifo **A. R. Lamb**, Arch. Intern. Med. XII, 565 (1913) e nel 1982 a seguito di , epatite B **T. Shingu et al.**, Kurume Med. J. 29, 123 (1982).

Nel 2018 il **Department of Public Health, dell'Università di Nagoja** escludeva alterazioni del ciclo in seguito a vaccinazione contro, il papillomavirus umano (HPV) **Suzuki S et al** **No association between HPV vaccine and reported post-vaccination symptoms in Japanese young women: Results of the Nagoya study.** *Papillomavirus Res. 2018 Jun;5:96-103.*

John Needham nel report *China and the origins of immunology.* (East Horiz. 1980). ci ricorda che già nel **1549**, il medico **Wan Chhüan** osservava che l'inoculazione contro il vaiolo poteva provocare inaspettatamente le mestruazioni

Sebbene vi siano ampie prove che la vaccinazione COVID-19 non influisca sulla fertilità, la disinformazione secondo cui potrebbe essere stata una delle principali fonti di esitazione nei confronti del vaccino tra le giovani donne. Poiché il programma di vaccinazione è stato esteso a gruppi di età più giovani, alcune persone hanno notato cambiamenti mestruali dopo la vaccinazione COVID-19 e molti membri del pubblico hanno trovato questi rapporti preoccupanti. Ed è scaturita la necessità di avere dati solidi per informare gli operatori sanitari e il pubblico su questi potenziali effetti collaterali.

Ad aprile 2022, il **Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)** negli Stati Uniti aveva ricevuto più di 11.000 segnalazioni di cambiamenti mestruali e sanguinamento vaginale inaspettato dopo la vaccinazione COVID-19 **E. A. Gibson et al.**, medRxiv2022

Contemporaneamente nel Regno Unito la **Yellow Card**, aveva rubricato più di 50.000 segnalazioni di eventi avversi gravi, ma rari, associati alla vaccinazione: Yellow Card ha rilevato il raro disturbo della **coagulazione trombocitopenia immunitaria trombotica indotta da vaccino (VITT)** che è associato ai vaccini a vettore di adenovirus e il VAERS ha identificato la miocardite come raro evento avverso associato ai vaccini a mRNA. Tuttavia, questi sistemi non sono progettati per rilevare tassi aumentati di eventi non gravi che si verificano comunemente.

Il **Norwegian Institute of Public Health (NIPH)** ha studiato una coorte di **5688** donne di età compresa tra **18 e 30 anni** che erano state reclutate per esaminare altri effetti collaterali della vaccinazione COVID-19. Alle partecipanti è stato chiesto di ricordare i propri cicli mestruali pre- e post-vaccinali: il **37,8%** ha descritto almeno un aspetto come diverso dalla propria esperienza abituale, anche nei cicli pre-vaccinali

*L. Trogstad, SSRN ssnr.3998180 (2022).*

**Uno studio statunitense** che ha esaminato le modifiche alla durata del ciclo utilizzando i dati di un'app di monitoraggio del ciclo mestruale ha riportato una deviazione standard intra-individuale nella durata del ciclo di 4,2 giorni in individui non vaccinati ( **1**).

*E. A. Gibson et al., medRxiv2022*

Ai fini epidemiologici sono importanti gli studi che riportano la misura in cui i cicli mestruali variano in **assenza di vaccinazione**. Ciò sottolinea la necessità di **approcci formali**, compresi i gruppi di confronto non vaccinati, per identificare i cambiamenti del ciclo associati al vaccino. I risultati di questi **approcci formali** sono stati notevolmente coerenti: **la vaccinazione COVID-19 è associata a un piccolo aumento della durata del ciclo mestruale, ma questo si risolve rapidamente.**

In uno studio del Department of Obstetrics and Gynecology dell'Università di Portland coordinato da **Alison Edelman**



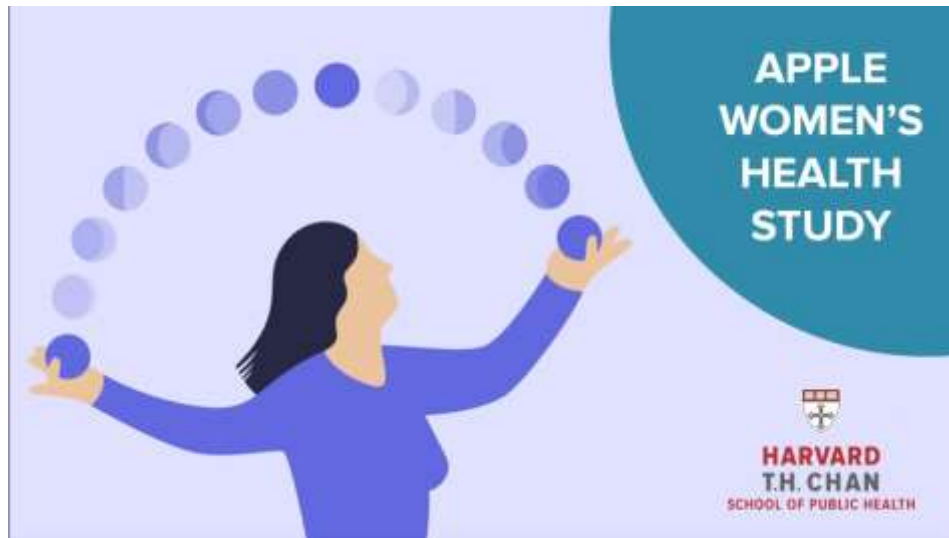
sui dati di **3959** utenti residenti negli Stati Uniti dell'app di monitoraggio del ciclo mestruale Natural Cycles, di cui 2403 erano vaccinati e 1556 non vaccinati, non vi era alcun effetto della prima dose di vaccino, la seconda dose era associata ad un aumento del ciclo durata di 0,45 giorni e la somministrazione di entrambe le dosi di vaccino nello stesso ciclo è stata associata a un aumento di 2,32 giorni

*Edelman A et al. **Association Between Menstrual Cycle Length and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccination: A U.S. Cohort.** Obstet Gynecol. 2022 Apr 1;139(4):481-489.*

Uno studio di **follow-up** che utilizza lo stesso approccio in una coorte globale di 19.622 persone, di cui 14.936 vaccinate, ha riportato risultati simili  
*A. Edelman et al., BMJ Med. 1, e000297 (2022).*

**In particolare, in entrambi gli studi, la durata del ciclo è tornata alla normalità entro due cicli.**

Coerentemente, i dati di 9652 residenti negli Stati Uniti che hanno monitorato i loro cicli nell'ambito *dell'Apple Women's Health Study*



hanno identificato un aumento della durata del ciclo di 0,5 giorni dopo la prima dose di vaccino e di 0,39 giorni dopo la seconda dose, con la durata del ciclo che torna alla normalità al ciclo successivo.

**Alexandra Alvergne** antropologa dell'Università di Oxford



in una coorte reclutata in modo prospettico di **79 persone** che hanno registrato i loro cicli in tempo reale ha riscontrato anche un piccolo, ma significativo, aumento della durata del ciclo solo nei cicli in cui è stata somministrata una dose di vaccino

*Alvergne A et Effect of COVID-19 vaccination on the timing and flow of menstrual periods in two cohorts. Front Reprod Health. 2022 Jul 25;4:952976.*

Tra le **3858** infermiere nordamericane che hanno preso parte al

che raccoglie dati dai suoi partecipanti ogni due anni, la vaccinazione è stata associata a maggiori probabilità (1,48) di riportare un ciclo mestruale più lungo nel successivo questionario di follow-up, ma questo si è risolto in successivi follow-up

*S. Wang et al., Am. J. Obstet. Gynecol. 227, 739.e1 (2022)*

**Dall' evidenza che la vaccinazione COVID-19 altera i cicli mestruali, anche se temporaneamente, la domanda ovvia è come?**

Sono stati proposti due meccanismi biologicamente plausibili mediante i quali la **stimolazione immunitaria potrebbe causare**

- **interferire** transitoriamente con gli ormoni che guidano il ciclo mestruale,  
- **influenzare** i macrofagi e le cellule natural killer nel rivestimento dell'utero, che controllano la scomposizione e la rigenerazione di questo tessuto attraverso il ciclo

A sostegno dell'ipotesi che gli effetti siano mediati dagli ormoni, gli individui nei quali gli ormoni ovarici estrogeni e progesterone sono forniti esogenamente dalla contraccezione ormonale combinata hanno meno probabilità di sperimentare cambiamenti mestruali dopo la vaccinazione

*A. Alvergne et al., medRxiv2022.*

Inoltre, la tempistica della vaccinazione all'interno del ciclo mestruale influisce sull'aumento della durata del ciclo. Il ciclo mestruale si divide in due fasi:

la **fase follicolare**, che si verifica prima dell'ovulazione e può essere prolungata da alterazioni ormonali, e la **fase luteale**, che si verifica dopo l'ovulazione ed è di durata più consistente.

Se i cambiamenti mestruali sono mediati da effetti immunitari sul controllo degli ormoni ovarici, ci si aspetterebbe che la vaccinazione prolunghi la fase follicolare, ma ciò può avvenire solo se i vaccini vengono somministrati durante questa fase.

In effetti, l' *dell'Apple Women's Health Study* ha rilevato che l'aumento della durata del ciclo è associato solo alla vaccinazione nella fase follicolare del ciclo

*L. Trogstad, SSRN ssnr.3998180 (2022)*

**Katharine Marie Lee** *antropologa della St. Louis School of Medicine*



In una indagine su **27.143** individui con mestruazioni ha rilevato che l'aumento dell'età era associato a un aumentato rischio di sanguinamento più pesante.

*In questo campione, il 42% delle persone con cicli mestruali regolari ha sanguinato più del solito, mentre il 44% non ha riportato alcun cambiamento dopo essere stato vaccinato. Tra gli intervistati che in genere non hanno le mestruazioni, il 71% delle persone che assumono contraccettivi reversibili a lunga durata d'azione, il 39% delle persone che assumono ormoni che affermano il genere e il 66% delle persone in postmenopausa hanno riportato sanguinamento da rottura.*

L'aumento/emorragia da rottura era significativamente associato all'età, agli effetti collaterali sistemici del vaccino (febbre e/o affaticamento), alla storia della gravidanza o del parto e all'etnia.

**Lee KMN et al. [Investigating trends in those who experience menstrual bleeding changes after SARS-CoV-2 vaccination](#). *Sci Adv.* 2022 Jul 15;8(28):eabm7201.**

Ciò potrebbe suggerire che la riparazione alterata dei tessuti, che è mediata dalle cellule immunitarie nell'utero e può essere meno efficace nelle persone anziane, sia il meccanismo mediante il quale la vaccinazione COVID-19 aumenta il flusso mestruale.

Le prove del meccanismo sottostante sono quindi contrastanti e potrebbero essere coerenti con gli effetti mediati sia dagli ormoni ovarici (che influenzano la durata del ciclo) sia dalla riparazione endometriale (che influenzano il flusso mestruale).

Sono necessarie ulteriori ricerche per identificare definitivamente i percorsi coinvolti, ma ora che ci sono prove che la vaccinazione COVID-19 è associata ai cambiamenti mestruali, studi più coinvolti che monitorano i livelli di ormoni nel sangue prima e dopo la vaccinazione e studi sulle cellule immunitarie isolate dalle biopsie endometriali o il fluido mestruale sono giustificati.

### **L'infezione da SARS-CoV-2 influisce sulle mestruazioni?**

La natura della vaccinazione COVID-19 la rende suscettibile di studi che tengono traccia dei parametri del ciclo mestruale prima e dopo l'esposizione, ma questo è più difficile per l'infezione perché è imprevedibile, può durare giorni o settimane e molte persone potrebbero non essere consapevoli di avere stato infettato, rendendo più difficile definire un gruppo di controllo non infetto.

Più di recente, il **Nurses' Health Study 3**, che ha confrontato la lunghezza e la regolarità del ciclo mestruale autodichiarate nel 2011-2016 con quelle autodichiarate nel 2021, non ha rilevato alcun effetto dell'infezione da SARS-CoV-2, sebbene la tempistica dei questionari (non immediatamente prima e dopo l'esposizione) e il dettaglio relativamente grossolano in cui i partecipanti potrebbero rispondere limitano la capacità di questo approccio di rilevare effetti piccoli o temporanei

*S. Wang et al., Am. J. Obstet. Gynecol. 227, 739.e1 (2022).*

### **Alcune considerazioni:**

Più della metà della popolazione mondiale ha le mestruazioni a un certo punto della propria vita, ma i dati sugli effetti sulle mestruazioni vengono raramente raccolti negli studi sui vaccini. Questo deve cambiare, non da ultimo per assicurare che anche quest'area della salute pubblica è presa sul serio dagli sviluppatori di vaccini. Inoltre, alcune informazioni possono essere raccolte solo in studi controllati randomizzati.

Gli approcci che utilizzano app per il monitoraggio del ciclo mestruale si sono dimostrati potenti perché sono disponibili grandi volumi di dati e la raccolta di dati in tempo reale mitiga il richiamo e il bias di reclutamento. Tuttavia, gli utenti delle app non sono rappresentativi della popolazione globale perché vivono principalmente in paesi ad alto reddito e gli individui giovani, bianchi e istruiti sono sovrarappresentati

Gli utenti dell'app sono anche consapevoli di essere vaccinati e ciò può influire sulla loro percezione di aspetti delle mestruazioni che sono parzialmente o totalmente soggettivi, come il flusso mestruale, il dolore e i sintomi della **sindrome premestruale (PMS)**. L'inclusione di un gruppo di controllo in cieco, come nelle sperimentazioni sui vaccini, preclude questi problemi.

### **Incredibili opportunità**

I recenti progressi nella definizione degli effetti del vaccino sul ciclo mestruale aprono diverse strade di indagine. La vaccinazione è pianificata e avviene in un unico momento e quindi, cosa importante, possono essere reclutate persone che stanno già pianificando di ricevere una dose di vaccino, il che elude le sfide etiche di dare ai partecipanti uno stimolo immunitario puramente per ragioni sperimentali.

Queste persone possono partecipare a studi non solo per definire completamente come la stimolazione immunitaria influisce sui parametri riproduttivi femminili, ma anche per affrontare la domanda opposta: in che modo la fase del ciclo mestruale e l'uso della contraccezione ormonale influenzano la risposta immunitaria?

C'è un'opportunità, finalmente, per iniziare a fare progressi reali in un'area che è stata storicamente poco studiata.

### **Un anno fa... Baedeker/Replay del 19.Novembre**

*FANS e "terza dose" una liaison dangereuse?*

Stephen King dalla premessa di A volte ritornano Come in un romanzo di Stephen King a volte ritornano sempre gli stessi dubbi e le stesse domande. In occasione di questa fatidica "terza dose" amici cefalgici e consumatori occasionali di paracetamolo mi chiedono se la terapia che stanno facendo può interferire sull'immanente burst vaccinale.

Le domande sono due: Il trattamento dell'emicrania compromette l'efficacia, o influisce sulla sicurezza, del vaccino COVID-19 ? Il vaccino COVID-19 influisce negativamente sull'efficacia dei trattamenti contro l'emicrania? Queste domande sembrano essersi concentrate maggiormente sull'onabotulinumtoxinA e sugli anticorpi monoclonali (mAbs) al CGRP, forse perché vengono somministrati per iniezione. Poiché i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) sono comunemente usati anche per il trattamento acuto dell'emicrania, c'è anche la questione se il loro uso debba essere ridotto per un periodo di tempo dopo la somministrazione del vaccino per evitare che possa inibire la risposta immunitaria. Analoghe preoccupazioni sono anche avvertite dai consumatori occasionali del paracetamolo . Sebbene sia passato un anno, ad oggi, non sono stati condotti studi specifici su una effettiva azione dei FANS e del paracetamolo in particolare, sull'immunogenicità del vaccino COVID-19 negli adulti. Nonostante i CDC (Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie) non raccomandino l'uso profilattico di routine di FANS o paracetamolo prima di un vaccino, tuttavia ne raccomandano l'assunzione per il trattamento dei sintomi locali o sistemici post-vaccinazione, se necessario. "... la somministrazione profilattica di routine di questi farmaci allo scopo di prevenire i sintomi post-vaccinazione non è attualmente raccomandata, poiché le informazioni sull'impatto di tale uso sulle risposte anticorpali indotte dal vaccino mRNA COVID-19 non sono disponibili all'indirizzo questa volta."

Prevention CfDca . Interim Clinical Considerations for Use of mRNA COVID-19 Vaccines Currently Authorized in the United States; 2021.  
<https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html>

Inoltre, negli studi clinici di AstraZeneca sul vaccino con vettore di adenovirus, in diversi contesti è stato utilizzato il paracetamolo profilattico pre-iniezione per ridurre la reattogenicità del vaccino senza registrare nessun effetto dannoso apparente sulla successiva risposta anticorpale. Inoltre, i vaccini COVID-19 con vettore di mRNA e adenovirus sembrano indurre livelli molto elevati di livelli anticorpali protettivi, superiori a quanto molti credono possa essere necessario per l'efficacia protettiva. È stato pubblicato solo uno studio

su "topolini" che dimostra un modesto effetto negativo sull'immunità umorale dopo la somministrazione di FANS in associazione con l'infezione da SARS-CoV-2. Non è stato tuttavia dimostrato che questi risultati suggeriscano un effetto simile sull'immunogenicità del vaccino. .

Sulla questione se la produzione di anticorpi in risposta al vaccino COVID-19 renderebbe questi trattamenti preventivi dell'emicrania meno efficaci, non c'è motivo di pensare che gli anticorpi contro la proteina spike del virus SARS-CoV-2 possano neutralizzare l'azione della onabotulinumtoxinA, o il legame del CGRP o al suo recettore, dato che i vaccini COVID-19 inducono anticorpi specifici ed esclusivi per la proteina spike di SARS-CoV-2. Pertanto, non vi è alcun motivo concreto per riprogrammare questi trattamenti per la preoccupazione di comprometterne l'efficacia. A proposito dell'utilizzo di FANS durante la pandemia Durante la pandemia COVID-19 attualmente ancora in corso, una preoccupazione comune è stata se i farmaci antinfiammatori ampiamente utilizzati influenzino il rischio di infezione da sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Usati ubiquitariamente per alleviare il dolore e l'infiammazione, i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) sono stati uno di questi motivi di preoccupazione, per il ministro della salute francese e il direttore medico del National Health Service of England che hanno vigorosamente raccomandato uso del paracetamolo rispetto ai FANS per il trattamento dei sintomi del COVID-19 .

I FANS funzionano inibendo le isoforme della cicloossigenasi (COX) COX-1 e COX-2. La COX-1 è costitutivamente espressa nella maggior parte delle cellule, mentre l'espressione della COX-2 è indotta da stimoli infiammatori. COX-1 e COX-2 metabolizzano l'acido arachidonico in prostaglandina H<sub>2</sub> , che può quindi essere convertita in diverse prostaglandine bioattive (PG), tra cui PGD<sub>2</sub> , PGE<sub>2</sub> , PGF<sub>2a</sub> e PGI<sub>2</sub> . Le PG segnalano attraverso recettori specifici per svolgere diversi ruoli, come la regolazione delle risposte immunitarie e l'integrità della barriera gastrointestinale. Diverse ipotesi potenziali hanno collegato l'uso dei FANS e la patogenesi del COVID-19.

In primo luogo, è stato suggerito che l'uso di FANS può sovraregolare l'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2), il recettore di ingresso cellulare per SARS-CoV-2, e aumentare così il rischio di infezione .

In secondo luogo, i FANS possono influenzare direttamente la replicazione di SARS-CoV-2, poiché è stato dimostrato che la segnalazione COX regola la replicazione di altri virus, incluso il coronavirus del topo . In terzo luogo, date le loro proprietà antinfiammatorie, i FANS possono compromettere la risposta immunitaria alla SARS-CoV-2 e ritardare la risoluzione della malattia o, in alternativa, smorzare la tempesta di citochine associata a malattie gravi. L'uso diffuso dei FANS, giustifica una attenta valutazione dell'interazione tra FANS e SARS-CoV-2. I FANS possono modulare più fasi del ciclo di vita di SARS-CoV-2 proprio attraverso la sovraregolazione di ACE2 e quindi aumentarne la suscettibilità alla SARS-CoV-2.

I FANS potrebbero anche intervenire nella risposta immunitaria al SARS-CoV-2 in molteplici modi che migliorano o esacerbano il COVID-19. Sebbene sia necessario attivare una risposta immunitaria per eliminare l'infezione da SARS-CoV-2 e stabilire una memoria immunologica per combattere la reinfezione, è stato anche dimostrato che le risposte iperinfiammatorie sono alla base della patologia del COVID-19 grave. Gli studi che utilizzano agenti immunomodulatori per il trattamento di COVID-19 ci dicono che l'immunostimolazione è utile all'inizio del decorso della malattia, mentre l'immunosoppressione può essere più vantaggiosa in seguito. Ad esempio, il trattamento con desametasone riduce la mortalità nei pazienti COVID-19 con supporto respiratorio ma è potenzialmente dannoso per quelli con malattia più lieve, suggerendo che la malattia in fase avanzata è mediata dall'iperinfiammazione e quindi beneficia dell'immunosoppressione . La gravità e la mortalità della malattia nei pazienti COVID-19 sono associate a livelli elevati di citochine proinfiammatorie, tra cui interleuchina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6, interferone gamma (IFN- $\gamma$ ) e fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- $\alpha$ ) , così come chemochine come CCL2, CCL4, CXCL9 e CXCL10. Poiché le PG possono regolare e amplificare la produzione di queste citochine, i FANS potrebbero potenzialmente ....

**(per continuare vai all'originale)**