



Revista da ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA

www.ramb.org.br



Diretrizes em foco

Dismenorreia primária: tratamento

Primary dysmenorrhea: treatment

Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia *

Projeto Diretrizes da Associação Médica Brasileira, São Paulo, SP, Brasil

Participantes

Maurício Paulo Angelo Mieli, Pérsio Yvon Adri Cezarino, Paulo Francisco Ramos Margarido, Ricardo Simões

Elaboração final

30 de maio de 2012

Descrição do método de coleta de evidência

A revisão bibliográfica de artigos científicos dessa diretriz foi realizada na base de dados MEDLINE. A busca de evidências partiu de cenários clínicos reais, e utilizou palavras-chaves (MeSH terms): Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal AND Dysmenorrhea.

Graus de recomendação e força de evidência

- A: Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência.
- B: Estudos experimentais e observacionais de menor consistência.
- C: Relatos de casos (estudos não controlados).
- D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

Objetivo

Avaliar o benefício e risco do tratamento da dismenorreia primária com o uso de anti-inflamatórios.

Introdução

A dismenorreia é um dos problemas ginecológicos mais prevalentes entre adolescentes e adultas jovens, na qual a condição

é usualmente primária, não causada por qualquer patologia pélvica¹(B). Afeta aproximadamente 50% das mulheres em idade reprodutiva, e, em 10% delas, apresenta-se com intensidade suficiente para interferir no cotidiano²(B). Acredita-se que a causa base da dismenorreia primária seja a produção excessiva de prostaglandina uterina derivada da atividade da ciclooxigenase-2(COX-2)³(B)⁴(D). A dismenorreia primária é caracterizada clinicamente como uma dor em cólica na região inferior do abdome no início da menstruação, podendo continuar por alguns dias, na ausência de qualquer patologia pélvica. A etiologia da dismenorreia primária ainda não é muito bem entendida, entretanto, boa parte dos sintomas pode ser explicada pela ação da prostaglandina, em particular a PGF_{2α}, presente no fluido menstrual, a qual determina uma anormal atividade uterina, reduzindo o fluxo sanguíneo ao útero e sensibilizando os nociceptores³(B). Tal explicação origina-se da observação de que mulheres com dismenorreia primária apresentam elevados níveis de prostaglandina no endométrio e sangue menstrual, apresentando melhoras significativas nos sintomas de acordo com a redução nos níveis de prostaglandina²(B). Desta maneira, a inibição na produção das prostaglandinas no endométrio, com a utilização de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), apresenta-se como tratamento efetivo e racional da dismenorreia primária^{5,6}(A).

A síntese de prostaglandinas em humanos é realizada por dois tipos de ciclooxigenases, COX-1 e COX-2, as quais apresentam funções distintas⁷(B). A ciclooxigenase-1 (COX-1) é constitutivamente expressada por vários tecidos, como em plaquetas, por exemplo, e está relacionada à manutenção da integridade da mucosa gastrointestinal. Já a ciclooxigenase-2 (COX-2), encontrada em condições basais em expressão

* Autor para correspondência.

E-mail: diretrizes@amb.org.br

limitada, sofre *up-regulation* por vários mediadores inflamatórios, estando inclusive relacionada à carcinogênese colorretal^{8,9}(D). A atividade dos anti-inflamatórios não esteroidais, além de estar relacionada à inibição da COX-2, também determina inibição da COX-1, ocasionando, portanto, alterações na função plaquetária e predispondo pacientes a eventos adversos gastrointestinais.

Desta maneira, o desenvolvimento dos inibidores seletivos da COX-2 apresentam-se como medicamentos associados a efeitos anti-inflamatórios efetivos para o tratamento da dor, bem como relacionados a menores eventos adversos⁷(B).

Aspecto importante a ser levado em consideração quanto ao uso de medicamentos anti-inflamatórios refere-se a sua segurança, principalmente quando utilizados de maneira prolongada como, por exemplo, na sua recomendação como parte integrante de estratégia para controle da dor e inflamação associadas à osteoartrite ou artrite reumatoide, em virtude dos sérios eventos cardiovasculares envolvidos, tais como infarto agudo do miocárdio, angina instável e episódios de tromboembolismo venoso¹⁰(D). Os mecanismos pelos quais tais eventos ocorrem não estão totalmente esclarecidos, entretanto algumas possibilidades têm sido aventadas, como a retenção hídrica ocasionada pela inibição da biossíntese renal de prostanoídes (PGI₂ e PGE₂), a redução da produção de PGI₂ pelo endotélio vascular, a qual determina um aumento no risco cardiovascular, e a promoção de aterogênese ou desestabilização da placa aterosclerótica^{11,12}(D).

Estudo multicêntrico randomizado, utilizando-se de inibidor seletivo da COX-2 (rofecoxibe 25 mg/dia) como medicamento indicado para quimioprevenção de pólipos adenomatoso colônico, apresentou interrupção no seguimento, em virtude do aumento de eventos cardiovasculares associados ao seu uso (2,6% versus 4,6% para o grupo controle e mediante tratamento com rofecoxibe, respectivamente, demonstrando HR = 1,79 com IC95%: 1,17 a 2,73)¹³(A).

Outro estudo multicêntrico, desenhado para avaliar a segurança cardiovascular e tolerabilidade gastrointestinal frente ao uso do etoricoxibe nas doses de 60 ou 90 mg/dia e diclofenaco na dose de 150 mg/dia, em pacientes portadores de osteoartrite pelo período médio de 20 meses, observou que a ocorrência de eventos cardiovasculares foram semelhantes tanto com o uso do inibidor seletivo da COX-2 quanto com o uso do diclofenaco (HR = 0,96 com IC 95%: 0,81 a 1,15)¹⁴(A). Entretanto, neste estudo, observou-se que, quando comparado ao diclofenaco, o etoricoxibe determinou elevação na média da pressão sistólica (quando utilizado na dose de 60 mg/dia, esteve relacionado a aumento médio da pressão sistólica de 3,2 mmHg, 2,5 mmHg e 1,2 mmHg para os meses 1, 12 e 36, respectivamente), demonstrando a associação existente entre o abandono do tratamento em virtude da hipertensão¹⁴⁻¹⁶(A).

Resultados semelhantes também foram descritos em outro estudo multicêntrico randomizado que avaliou a utilização do rofecoxibe na dose de 25 mg/dia em pacientes portadores de diabetes mellitus tipo II e hipertensão e na vigência de tratamento para osteoartrite. Observou-se que, frente à utilização do rofecoxibe, os níveis pressóricos aferidos ambulatorialmente pelo período de 24 horas apresentaram-se elevados (aumento médio da pressão sistólica em torno de 4,2 mmHg ± 1,2 após seis semanas de tratamento). Quando

comparado ao emprego do naproxeno 1,0 g/dia, observou-se diferença pressórica em torno de 3,85 mmHg (IC95%: 1,15 a 6,55 e p = 0,005)¹⁷(A).

A seguir, como proposta desta diretriz, apresentam-se algumas considerações a respeito do uso dos anti-inflamatórios não esteroidais, tanto seletivos quanto não seletivos, para a COX-2, indicados para o tratamento da dismenorreia primária, fazendo-se comparações entre medicamentos e avaliando, sobretudo, o efeito analgésico e eventos adversos, principalmente os gastrointestinais. É importante também considerar que as comparações explicitadas entre medicamentos para o tratamento da dismenorreia primária foram feitas por curto intervalo de tempo (média de dois dias por quatro ciclos menstruais consecutivos, não excedendo o período de 180 dias). Não foi, portanto, factível a constatação nesta avaliação das complicações cardiovasculares descritas anteriormente, as quais fizeram com que a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) divulgasse, em 21 de fevereiro de 2005, o texto "Riscos e benefícios dos inibidores seletivos de COX-2: recomendações da Câmara Técnica de Medicamentos (CATEME)", onde uma série de recomendações gerais e específicas sobre os coxibes (inibidores seletivos de COX-2) foram feitas aos profissionais de saúde e aos consumidores, exigindo uma atitude mais impositiva por parte da ANVISA¹⁸(D).

Recomendações gerais aos profissionais de saúde:

- uso de coxibes deve ser considerado somente para pacientes com significativo risco aumentado de sangramento gastrointestinal e sem risco simultâneo de doença cardiovascular;
- Não há estudos que demonstrem a segurança da utilização desses fármacos em pacientes menores de 18 anos;
- Pacientes tratados com qualquer inibidor seletivo de COX-2, e que tenham doença cardíaca isquêmica ou doença cardiovascular, devem ter seus tratamentos substituídos, tão logo seja possível, por inibidores não seletivos de COX-2;
- Para todos os pacientes, a alternativa de tratamento com inibidores não seletivos de COX-2 deve ser considerada à luz de uma avaliação individual de riscos e benefícios de inibidores de COX-2, em particular, de fatores de risco cardiovascular, gastrointestinal e outros;
- Prescritores devem ser alertados para que, para todos os AINEs, incluindo os inibidores de COX-2, deve-se usar a menor dose efetiva pelo menor tempo necessário de tratamento;
- Para pacientes cujo tratamento foi substituído por AINEs não seletivos, deve-se considerar a possível necessidade de tratamentos gastroprotetores;
- Está contraindicado o uso de inibidores seletivos de COX-2 em pacientes sob tratamento com ácido acetilsalicílico como antiagregante plaquetário;

Recomendações específicas:

- Excluir a indicação de uso para a profilaxia de poliposes adenomatosas familiares com relação ao celecoxibe;
- uso de valdecoxibe e o de parecoxibe estão contraindicados para pacientes que realizaram procedimentos cirúrgicos de revascularização do miocárdio;
- Considerar a interrupção de uso de valdecoxibe na presença de exantema cutâneo, lesão de mucosa ou qualquer outro

sintoma indicativo de hipersensibilidade, pois foram observadas as seguintes graves reações cutâneas com esse fármaco: síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, em pacientes com ou sem história de alergia a sulfonamidas;

- Para o celecoxibe não utilizar doses diárias superiores a 400 mg e revisar os tratamentos nos quais são administradas doses diárias superiores a 200 mg

A CATEME também recomendou as seguintes ações a serem tomadas pela ANVISA:

- Exigir que os produtores de medicamentos enquadrados como inibidores seletivos de COX-2 façam o protocolo na ANVISA de petição de "Notificação de Alteração de Texto de Bula", contendo recomendações e advertências relacionadas aos riscos cardiovasculares e outros riscos tratados nesse documento;
- Retirar do texto de bula do celecoxibe a possibilidade de utilização de doses superiores a 400 mg;
- Produzir documento informativo ao prescritor/dispensador e demais profissionais de saúde, recomendando o uso racional desses medicamentos. A divulgação desse documento poderá ser realizada por meio dos Conselhos Profissionais e Associações de Classe;
- Revisar as indicações de uso aprovadas dos coxibes registrados no Brasil;
- Revisar as propagandas divulgadas pelos laboratórios brasileiros sobre os coxibes.

Outras recomendações de ordem mais geral dirigidas à prevenção de situações semelhantes no futuro, mas que não se aplicam exclusivamente ao caso dos coxibes foram as seguintes:

- Criar e acrescentar um símbolo na embalagem/rotulagem/bula de medicamentos inovadores indicando que é um medicamento novo e que o conhecimento do perfil de segurança é limitado, necessitando atenção especial;
- Estimular a notificação voluntária de reações adversas dos profissionais de saúde, em especial para medicamentos novos;
- Promover o uso racional de medicamentos;
- Incentivar a realização de estudos independentes da indústria farmacêutica;
- Revisões sistemáticas de eventos adversos atualizadas continuamente com base em dados publicados e não publicados de ensaios controlados randomizados e estudos observacionais.

1. A utilização do etoricoxibe no tratamento da dismenorrea primária apresenta eficácia superior ao naproxeno?

O emprego dos anti-inflamatórios não esteroidais (ibuprofeno, naproxeno) apresenta-se como a terapêutica principal da dismenorrea primária; sua eficácia resulta principalmente da inibição da COX-2^{19,20} (D). Por sua vez, o etoricoxibe representa um inibidor seletivo para esta enzima, apresentando

seletividade superior a 100 vezes para a COX-2 em detrimento da COX-1²¹ (C).

Avaliando-se mulheres com idade média de 30,5 anos, história de dismenorrea primária, de moderada a severa intensidade, em pelo menos quatro dos últimos seis ciclos menstruais, sem qualquer anormalidade ginecológica (ao exame físico) e não alérgicas ao uso de anti-inflamatórios não esteroidais, submetidas à terapêutica com a utilização do etoricoxibe na dose de 120 mg/dia e/ou naproxeno 550 mg/dia, durante três ciclos menstruais consecutivos, observa-se que, mediante o uso do etoricoxibe ou do naproxeno, não ocorre diferença significativa em relação à eficácia analgésica, avaliada pela pontuação de alívio da dor no período de oito horas (TOPAR-8 h), com $p = 0,326$. Analisando-se o tempo necessário para se atingir a analgesia, observa-se que uma única dose do etoricoxibe 120 mg apresenta similaridade à utilização do naproxeno 550 mg/dia (1,5 horas *versus* 1,0 hora com $p = 0,767$), respectivamente²² (A).

Recomendação 1

Em mulheres portadoras de dismenorrea primária, o emprego do etoricoxibe na dose de 120 mg/dia e o do naproxeno 550 mg/dia, durante três ciclos menstruais consecutivos, apresentam similaridade nas medidas de efetividade analgésica, avaliada pela pontuação de alívio da dor no período de oito horas.

2. Em mulheres portadoras da dismenorrea primária, o uso do valdecoxibe apresenta eficácia analgésica superior ao naproxeno?

O valdecoxibe é um anti-inflamatório não esteroidal potente com ação inibidora específica para a COX-2. Apresenta uma seletividade *in vitro* 28.000 vezes superior para a enzima COX-2 recombinante, em detrimento da COX-1²³ (C).

Em mulheres com idades variando dos 18 aos 35 anos, portadoras da dismenorrea primária de moderada a severa intensidade (76% e 24%, respectivamente), de ocorrência em pelo menos quatro dos últimos seis ciclos menstruais, submetidas à terapia com uso do valdecoxibe nas doses de 40 mg/dia e 80 mg/dia e comparadas ao uso do naproxeno 1100 mg/dia, observa-se que a analgesia promovida pelo uso do valdecoxibe nas duas dosagens demonstra similaridade à analgesia promovida pelo naproxeno, após administração da dose inicial. Avaliando-se o alívio da dor, por meio da escala composta por cinco pontos e acessada por meio do TOTPAR (avalia a magnitude da analgesia alcançada de acordo com o período transcorrido), observa-se que o tratamento com o valdecoxibe nas doses de 40 mg/dia e/ou 80 mg/dia e o com o naproxeno 1100 mg/dia apresentam similaridade no alívio da dor tanto nas primeiras oito horas quanto em 12 horas (TOTPAR-8 h = 19,3, 20,4 e 20,3; e TOTPAR-12 h = 30,0, 32,1 e 31,2, para valdecoxibe 40 mg/dia e 80 mg/dia; e naproxeno 1100 mg/dia, respectivamente, com $p < 0,001$)²⁴ (A).

A porcentagem de mulheres que necessitam de analgesia de resgate nas primeiras 12 horas apresentam similaridade entre o naproxeno 1100 mg e o valdecoxibe nas doses de 40 mg e 80 mg (20%, 15% e 20%), respectivamente²⁴ (A).

Com relação aos eventos adversos, observam-se taxas similares entre o tratamento com o valdecoxibe e com o naproxeno

(14,1%, 17,6% e 12,9% para valdecoxibe 40 mg/dia, 80 mg/dia e naproxeno 1100 mg/dia), respectivamente²⁴(A).

Recomendação 2

O uso do valdecoxibe nas doses de 40 mg/dia ou 80 mg/dia apresenta efeito similar ao uso do naproxeno 1100 mg/dia para alívio da dismenorrea primária, tanto nas primeiras oito horas quanto na avaliação em 12 horas, sendo os tratamentos bem tolerados.

3. Em mulheres portadoras da dismenorrea, o uso do rofecoxibe apresenta eficácia superior ao naproxeno?

O rofecoxibe, inibidor seletivo da COX-2 ou prostaglandina H2 sintase, apresenta reduzido efeito sobre a inibição da isoenzima COX-1, mesmo em doses superiores a 1000 mg/dia. Ensaio clínico têm avaliado o seu efeito em doses variáveis (12,5 mg a 500 mg/dia) empregadas na terapêutica da osteoartrite e da artrite reumatoide, bem como a sua eficácia no tratamento da dismenorrea primária²⁵(D)⁷(B).

Avaliando-se mulheres com idade média de 26,9 anos (SD ± 5,58 anos), portadoras de dores abdominais relacionadas ao fluxo catamenial (75% diagnosticadas como dismenorrea primária) e ausentes condições de patologias sistêmicas ou uso de medicamentos capazes de promover analgesia (antidepressivos, hipnóticos, corticosteroides), submetidas ao tratamento da dismenorrea com uso de rofecoxibe nas doses de 25 mg/dia ou 50 mg/dia, comparando-se ao uso do naproxeno 550 mg/dia, observa-se, quando avaliada a intensidade da dor por meio de pontuação com quatro graus de intensidade (0 = ausência de dor, 1 = dor fraca, 2 = dor moderada, 3 = dor severa), não existir diferença significativa entre o tratamento da dismenorrea com o uso do naproxeno 550 mg/dia ou do rofecoxibe na dose de 25 mg/dia. Ao se compararem o naproxeno com o uso do rofecoxibe 50 mg/dia, observa-se uma redução significativa na pontuação da intensidade da dor nos primeiros 30 minutos ($p < 0,001$), não se observando a mesma diferença após período de 1 hora. Comparando-se o emprego do rofecoxibe 25 mg/dia e/ou 50 mg/dia, não se observa diferença significativa entre as dosagens ($p > 0,05$)²⁶(B).

Com relação aos eventos adversos, principalmente gastrointestinais, observa-se uma maior frequência do uso do naproxeno 550 mg/dia (63,6%), quando comparado ao uso do rofecoxibe 25 mg/dia ou 50 mg/dia²⁶(B).

Recomendação 3

O uso do rofecoxibe para o tratamento da dismenorrea (primária ou secundária), nas doses de 25 mg/dia e 50 mg/dia, apresenta-se tão efetivo no alívio da dor quanto o uso do naproxeno 550 mg/dia. Avaliando-se as doses de rofecoxibe empregadas, não se observa diferença entre as de 25 e 50 mg/dia.

4. A utilização do dexibuprofeno no tratamento da dismenorrea primária apresenta eficácia superior ao ibuprofeno?

O ibuprofeno, mistura racêmica de S e R-enantiômeros, apresenta-se como anti-inflamatório não esteroideal seguro e

efetivo para o alívio da dor originada da dismenorrea primária. Seu efeito anti-inflamatório e analgésico tem sido atribuído principalmente ao S-enantiômero, denominado dexibuprofeno, tendo o R-enantiômero efeito apenas quando convertido ao S-enantiômero^{27,28}(D).

Em mulheres com idade média de 31,1 anos (SD ± 6,7 anos) e episódios recorrentes de dismenorrea primária (quatro ciclos menstruais consecutivos, com dor de moderada a severa intensidade, na distribuição de 40,2% e 59,7%, respectivamente), submetidas à terapia com uso do dexibuprofeno nas doses de 200 mg/dia e/ou 300 mg/dia e ibuprofeno 400 mg/dia, por três ciclos menstruais consecutivos, demonstra-se que, para o alívio da dor, avaliada por meio de escala com quatro graus de intensidade, observa-se uma não inferioridade mediante administração do dexibuprofeno 200 mg/dia ou 300 mg/dia, quando comparada ao ibuprofeno 400 mg/dia²⁹(B).

Recomendação 4

O uso do dexibuprofeno, nas doses de 200 mg/dia e 300 mg/dia, ou o do ibuprofeno 400 mg/dia, no tratamento da dismenorrea primária, apresentam equivalência no alívio da dor.

5. Em mulheres portadoras da dismenorrea primária, o uso do lumiracoxibe apresenta eficácia superior ao naproxeno?

Em mulheres com idade média de 28,7 anos (SD ± 7,61 anos) e história positiva para dismenorrea primária, de moderada a severa intensidade, em pelo menos quatro dos últimos seis ciclos menstruais, após exclusão de outras causas de dismenorrea (dismenorrea secundária), e na ausência de dor abdominal crônica, submetidas à terapêutica com lumiracoxibe na dose de 200 mg/dia e/ou lumiracoxibe 200 mg/dia, seguida de nova dose de 200 mg no primeiro dia após período de 1 a 12 horas, podendo continuar o tratamento por mais três dias e uso do naproxeno 1000 mg/dia, não se observa diferença significativa na avaliação do SPID-8h (diferença na intensidade da dor calculada no período de oito horas subsequentes à administração do tratamento, em que a intensidade da dor é acessada tanto por meio de escala com quatro pontos quanto por meio de escala visual), para o uso do naproxeno e nos dois regimes de administração do lumiracoxibe (12,07, 12,0 e 12,11 para lumiracoxibe 200 mg/dia, lumiracoxibe 200 mg/dia associado a nova dose de 200 mg no primeiro dia e naproxeno 1000 mg/dia, respectivamente, com $p < 0,001$)³⁰(B). Com relação ao alívio da dor, avaliado por intermédio de escala com cinco pontos pelo período de oito e 12 horas (TOTPAR-8h e TOTPAR-12h), não se observa diferença significativa entre os dois regimes com o lumiracoxibe ou entre estes regimes e o naproxeno (19,65, 19,39 e 19,56 para lumiracoxibe 200 mg/dia, lumiracoxibe 200 mg/dia associado a nova dose de 200 mg e naproxeno 1000 mg/dia, respectivamente, no período de oito horas, e 29,23, 30,59 e 30,35, no período de 12 horas, respectivamente)³⁰(B).

Com relação aos eventos adversos (náuseas, cefaleia, dor abdominal, diarreia), observa-se que os tratamentos são bem tolerados (19%, 19,7% e 22,6% para lumiracoxibe 200 mg/dia,

lumiracoxibe 200 mg/dia associado a nova dose de 200 mg e naproxeno 1000 mg/dia, respectivamente)³⁰(B).

Recomendação 5

O uso do lumiracoxibe na dose de 200 mg/dia, associado ou não a nova dose de 200 mg, no primeiro dia de tratamento de mulheres portadoras da dismenorreia primária, de moderada a severa intensidade, demonstra eficácia analgésica similar ao naproxeno.

6. A utilização do dexcetoprofeno no tratamento da dismenorreia primária apresenta eficácia superior ao cetoprofeno?

O dexcetoprofeno é um S (+) enantiômero do cetoprofeno, sendo este último um composto racêmico da mistura de dois enantiômeros – os R e S enantiômeros. Como nos derivados do ácido propiônico, o S (+) enantiômero é o composto responsável pelos efeitos inibitórios do cetoprofeno sobre as isoenzimas da ciclooxigenase (COX)³¹(C). Em modelos animais, demonstra-se que a potência anti-inflamatória do dexcetoprofeno é equivalente ao dobro da dose do cetoprofeno. O R (-) enantiômero exibe uma potência muito menor, apresentando ação analgésica aparentemente apenas mediante inversão metabólica ao S (+) enantiômero²⁷(D). Desta maneira, a administração seletiva do enantiômero ativo, S-enantiômero, aparentemente apresenta vantagens sobre a mistura racêmica.

Em mulheres com idade média de 24,6 anos (SD ± 5,2 anos) diagnosticadas como portadoras de dismenorreia primária (depois de afastadas causas secundárias de dismenorreia), de moderada a severa intensidade, com duração de pelo menos quatro meses, submetidas à terapêutica, por três dias em quatro ciclos menstruais consecutivos, com uso do dexcetoprofeno nas doses de 50 mg/dia, 100 mg/dia e cetoprofeno 200 mg/dia, observa-se que, à avaliação do TOTPAR-6 h (acesado por meio da escala verbal de alívio da dor composta por cinco pontos, após período transcorrido de seis horas do uso do medicamento), os tratamentos ativos não demonstram diferença significativa (15,8 ± 7,4; 15,9 ± 6,9 e 17,7 ± 5,9 para dexcetoprofeno 50 mg/dia, 100 mg/dia e cetoprofeno 200 mg/dia, respectivamente, com p < 0,05). Com relação à intensidade da dor, avaliada por intermédio do SPID-6 h (diferença de intensidade da dor após administração de tratamento, acessado por intermédio de escala verbal de dor composta por quatro pontos e pela escala visual de dor VAS 0-100 mm), não se observa, depois de transcorrido período de seis horas do tratamento, diferença significativa entre os tratamentos (8,6 ± 5,3; 8,0 ± 5,2 e 9,3 ± 4,4 para dexcetoprofeno 50 mg/dia, 100 mg/dia e cetoprofeno 200 mg/dia, respectivamente)³²(A).

Com relação aos eventos adversos, não se observa diferença significativa entre os tratamentos³²(A).

Recomendação 6

Analisando-se a pontuação para alívio da dor, não se observa diferença analgésica significativa entre os tratamentos; as doses de dexcetoprofeno 50 mg/dia e 100 mg/dia apresentam-se tão eficazes no alívio da dor quanto o uso do cetoprofeno 200 mg/dia.

7. Em mulheres portadoras da dismenorreia primária, o uso do bromfenaco apresenta eficácia superior ao naproxeno?

O bromfenaco, derivado do ácido 2-amino-3-benzoilfenilacético, apresenta-se como um potente inibidor da PGF2 α , demonstrando, em modelos animais, propriedades analgésicas³³(C). Estudos farmacodinâmicos demonstram que, após ser administrado, o medicamento atinge concentração máxima num tempo que varia de 20 a 40 minutos e sua atividade analgésica e anti-inflamatória persiste por mais de 24 horas.

Avaliando-se mulheres com idade média de 32,2 anos (SD ± 7,3 anos), portadoras de dismenorreia primária (história positiva para dismenorreia em pelo menos quatro meses consecutivos, com dor de moderada a severa intensidade), submetidas à terapêutica com uso do bromfenaco nas doses de 50 mg/dia e/ou 10 mg/dia e de naproxeno 550 mg/dia, pelo curso de um a três dias e pelo período de cinco meses, observa-se que as doses de 10 mg/dia e 50 mg/dia de bromfenaco apresentam-se tão eficazes quanto o uso do naproxeno 550 mg/dia para o alívio da dor, quando feita por avaliação do TOPAR-3 h e 6 h (pontuação do total de alívio da dor após a primeira dose do medicamento tanto para três quanto para seis horas após tratamento, p < 0,001)³⁴(B).

Recomendação 7

O uso do bromfenaco nas doses de 10 mg/dia e 50 mg/dia apresenta-se tão eficaz no alívio da dor da dismenorreia primária quanto o emprego do naproxeno 550 mg/dia.

8. A utilização do piroxicam no tratamento da dismenorreia primária apresenta eficácia superior ao ibuprofeno?

O piroxicam, representante do grupo dos oxicans, apresenta vantagem em termos de aderência ao tratamento sobre os outros anti-inflamatórios em virtude de sua meia vida sérica prolongada, a qual permite a administração em dose única diária³⁵(D).

Avaliando-se mulheres com idade média de 24,4 anos, portadoras de dismenorreia primária, de moderada a severa intensidade, com pelo menos seis meses de história, depois de afastadas causas secundárias para a dismenorreia secundária, submetidas a tratamento por um mínimo de três e máximo de cinco dias, com uso do piroxicam 20 mg/dia por cinco dias; piroxicam 40 mg/dia no primeiro dia, seguido pela administração de piroxicam 20 mg/dia do 2º ao 5º dias; piroxicam 40 mg/dia nos dois primeiros dias, seguido por piroxicam 20 mg/dia do 3º ao 5º dias e ibuprofeno 1600 mg/dia, observa-se que o alívio do desconforto geral avaliado nas primeiras 24 horas após administração do tratamento e acessado por intermédio de escala de cinco pontos (0 = nenhum, 1 = leve, 2 = moderado e 3 = severo) demonstra não haver diferença significativa entre os tratamentos. Analisando-se a utilização de medicamento de resgate para o tratamento da dor nas primeiras 24 horas, avalia-se que, com a administração do piroxicam 40 mg/dia nos

dois primeiros dias, seguido por piroxicam 20 mg/dia do 3° ao 5° dias, a necessidade de suplementação medicamentosa apresenta-se significativamente reduzida frente a mulheres tratadas com piroxicam 20 mg/dia por cinco dias ($p=0,035$)³⁶(A).

Recomendação 8

Em mulheres portadoras de dismenorreia primária tratadas com piroxicam em dose única diária (40 mg/dia por dois dias, seguido por 20 mg/dia por mais três dias; 40 mg/dia por um dia, seguido por 20 mg/dia por mais quatro dias, e 20 mg/dia por cinco dias), observa-se que o alívio do desconforto e da dor no período de 24 horas é comparável à administração do ibuprofeno 400 mg quatro vezes ao dia.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- Nor Azlin MI, Maryasalwati I, Norzilawati MN, Mahdy ZA, Jamil MA, Zainul Rashid MR. The efficacy of etoricoxib vs mefenamic acid in the treatment of primary dysmenorrhoea: A randomised comparative trial. *J Obstet Gynaecol*. 2008;28:424-6.
- Daniels SE, Talwalker S, Torri S, Snabes MC, Recker DP, Verburg KM. Valdecoxib, a cyclooxygenase-2-specific inhibitor, is effective in treating primary dysmenorrhea. *Obstet Gynecol*. 2002;100:350-8.
- Chan WY, Dawood MY. Prostaglandin levels in menstrual fluid of nondysmenorrheic and of dysmenorrheic subjects with and without oral contraceptive or ibuprofen therapy. *Adv Prostaglandin Thromboxane Res*. 1980;8:1443-7.
- Dawood MY. Dysmenorrhea. *Clin Obstet Gynecol*. 1990;33:168-78.
- Zhang WY, Li Wan Po A. Efficacy of minor analgesics in primary dysmenorrhoea: A systematic review. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998;105:780-9.
- Marjoribanks J, Proctor ML, Farquhar C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;CD001751.
- Morrison BW, Daniels SE, Kotey P, Cantu N, Seidenberg B. Rofecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, in primary dysmenorrhea: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 1999;94:504-8.
- Gupta RA, Dubois RN. Colorectal cancer prevention and treatment by inhibition of cyclooxygenase-2. *Nat Rev Cancer*. 2001;1:11-21.
- Baron JA. Epidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drugs and cancer. *Prog Exp Tumor Res*. 2003;37:1-24.
- Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. *Arthritis Rheum*. 2000;43:1905-15.
- Patrono C, Dunn MJ. The clinical significance of inhibition of renal prostaglandin synthesis. *Kidney Int*. 1987;32:1-12.
- Houston MC. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antihypertensives. *Am J Med*. 1991;90:42S-7S.
- Baron JA, Sandler RS, Bresalier RS, Lanus A, Morton DG, Riddell R. Cardiovascular events associated with rofecoxib: final analysis of the APPROVe trial. *Lancet*. 2008;372:1756-64.
- Combe B, Swergold G, McLay J, McCarthy T, Zerbini C, Emery P, et al. Cardiovascular safety and gastrointestinal tolerability of etoricoxib vs diclofenac in a randomized controlled clinical trial (The MEDAL study). *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:425-32.
- Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, Krum H, Kaur A, Bolognese JA, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*. 2006;368:1771-81.
- Cannon CP, Curtis SP, Bolognese JA, Laine L, MEDAL Steering Committee. Clinical trial design and patient demographics of the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) study program: cardiovascular outcomes with etoricoxib versus diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Am Heart J*. 2006;152:237-45.
- Sowers JR, White WB, Pitt B, Whelton A, Simon LS, Winer N, et al. The Effects of cyclooxygenase-2 inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory therapy on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2005;165:161-8.
- Agencia Nacional de Vigilância Sanitária. [Acessado em dezembro de 2009]. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br>
- Dawood MY. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and reproduction. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;169:1255-65.
- Vane JR, Botting RM. New insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs. *Inflamm Res*. 1995;44:1-10.
- Riendeau D, Percival MD, Brideau C, Charleson S, Dubé D, Ethier D, et al. Etoricoxib (MK-0663): preclinical profile and comparison with other agents that selectively inhibit cyclooxygenase-2. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001;296:558-66.
- Malmstrom K, Kotey P, Cichanowitz N, Daniels S, Desjardins PJ. Analgesic Efficacy of Etoricoxib in Primary Dysmenorrhea: Results of a Randomized Controlled Trial. *Gynecol Obstet Invest*. 2003;56:65-9.
- Talley JJ, Brown DL, Carter JS, Graneto MJ, Koboldt CM, Masferrer JL, et al. 4-[5-Methyl-3-phenylisoxazol-4-yl]-benzenesulfonamide, valdecoxib: a potent and selective inhibitor of COX-2. *J Med Chem*. 2000;43:775-7.
- Daniels SE, Torri S, Desjardins PJ. Valdecoxib for treatment of primary dysmenorrhea. A randomized, double-blind comparison with placebo and naproxen. *J Gen Intern Med*. 2005;20:62-7.
- Matheson AJ, Figgitt DP. Rofecoxib: a review of its use in the management of osteoarthritis, acute pain and rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2001;61:833-65.
- Sahin I, Saraçoğlu F, Kurban Y, Türkkan B. Dysmenorrhea treatment with a single daily dose of rofecoxib. *Int J Gynaecol Obstet*. 2003;83:285-91.
- Evans AM. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the profens: enantioselectivity, clinical implications, and special reference to S (+)-ibuprofen. *J Clin Pharmacol*. 1996;36 Suppl:7S-15S.
- Caldwell J, Hutt AJ, Fournel-Gigleux S. The metabolic chiral inversion and dispositional enantioselectivity of the 2-arylpropionic acids and their biological consequences. *Biochem Pharmacol*. 1988;37:105-14.
- Kollenz C, Phleps W, Kaehler ST. ADIDAC trial: analgesia with dexibuprofen versus ibuprofen in patients suffering from primary dysmenorrhea: a crossover trial. *Gynecol Obstet Invest*. 2009;67:25-31.
- Bitner M, Kattenhorn J, Hatfield C, Gao J, Kellstein D. Efficacy and tolerability of lumiracoxib in the treatment of primary dysmenorrhoea. *Int J Clin Pract*. 2004;58:340-5.

31. Carabaza A, Cabré F, Rotllan E, Gómez M, Gutiérrez M, García ML, Mauleón D. Stereoselective inhibition of inducible cyclooxygenase by chiral nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Clin Pharmacol.* 1996;36:505-12.
32. Ezcurdia M, Cortejoso FJ, Lanzón R, Ugalde FJ, Herruzo A, Artigas R, et al. Comparison of the efficacy and tolerability of dexketoprofen and ketoprofen in the treatment of primary dysmenorrhea. *J Clin Pharmacol.* 1998;38 12 Suppl: 65S-73S.
33. Sancilio LF, Nolan JC, Wagner LE, Ward JW. The analgesic and anti-inflammatory activity and pharmacologic properties of bromfenac. *Arzneimittelforschung.* 1987;37:513-9.
34. Mehlich DR, Fulmer RI. A crossover comparison of bromfenac sodium, naproxen sodium, and placebo for relief of pain from primary dysmenorrhea. *J Womens Health.* 1997;6:83-92.
35. Wiseman EH, Lombardino JG. Oxicams – a novel family of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Rheumatol Inflamm.* 1981;4:280-97.
36. Pasquale SA, Rathauser R, Dolese HM. A double-blind, placebo-controlled study comparing three single-dose regimens of piroxicam with ibuprofen in patients with primary dysmenorrhea. *Am J Med.* 1988;84:30-4.