

Dismenorreia Primária: Tratamento

*Autoria: Federação Brasileira das Associações
de Ginecologia e Obstetrícia*

Elaboração Final: 30 de maio de 2012

Participantes: Mieli MPA, Cezarino PYA, Margarido PFR,
Simões R

O Projeto Diretrizes, iniciativa da Associação Médica Brasileira, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

A revisão bibliográfica de artigos científicos desta 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*.

GRAU 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 o risco do tratamento da dismenorreia primária com o uso de anti-inflamatórios.

CONFLITO DE INTERESSE:

Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 11.

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 doença pélvica¹(B). Afeta aproximadamente 50% das mulheres em idade reprodutiva, sendo que, em 10%, 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 doença 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 atividade uterina anormal, 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 melhora significativa nos sintomas de acordo com a redução dos níveis de prostaglandina²(B). Dessa maneira, a inibição na produção das prostaglandinas no endométrio, com a utilização de anti-inflamatórios não-esteroidais, 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 expressa por vários tecidos, como plaquetas, por exemplo, e está relacionada à manutenção da integridade da mucosa gastrointestinal. Já a COX-2 encontrada em condições basais em expressão 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. Dessa maneira, os 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 frente 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 a osteoartrite ou artrite reumatoide, em decorrência 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 retenção hídrica ocasionada pela inibição da biossíntese renal de prostanoídeos (PGI₂ e PGE₂) e redução da produção de PGI₂ pelo endotélio vascular, que determina aumento no risco cardiovascular e promoção de aterogênese ou desestabilização da placa aterosclerótica^{11,12}(D).

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

Outro estudo multicêntrico desenhado para avaliar segurança cardiovascular e tolerabilidade gastrointestinal frente ao uso do etoricoxib,

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 foi semelhante tanto com o uso do inibidor seletivo da COX-2 como do diclofenaco (HR=0,96 com IC95%: 0,81 a 1,15)¹⁴(A). Entretanto, nesse estudo observou-se que, quando comparado ao diclofenaco, o etoricoxib 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 reportados em outro estudo multicêntrico randomizado, que avaliou a utilização do rofecoxib 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 rofecoxib, 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 6 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 como não-seletivos para a COX-2, indicados para o tratamento da dismenorrea primária, fazendo-se comparações entre medica-

mentos e avaliando, sobretudo, efeito analgésico e eventos adversos, principalmente gastrointestinais. É importante também considerar que as comparações explicitadas entre medicamentos para o tratamento da dismenorreia primária foram realizadas por curto intervalo de tempo (média de dois dias por quatro ciclos menstruais consecutivos, não excedendo o período de 180 dias), não sendo, portanto, factível a constatação nessa avaliação das complicações cardiovasculares descritas anteriormente. Isso fez 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) foi feita aos profissionais de saúde e aos consumidores, exigindo uma atitude mais impositiva por parte da ANVISA^{18(D)}.

Recomendações gerais aos profissionais de saúde:

- O 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 que, para todos os anti-inflamatórios não-esteroidais (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;
- O uso de valdecoxibe e parecoxibe está contraindicado a 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 em que sejam 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 de 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 rótulos e bula de medicamentos inovadores, indicando que é um medicamento novo e que o conhecimento do perfil de segurança é limitado, necessitando de 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 ETORICOXIB NO TRATAMENTO DA DISMENORREIA PRIMÁRIA APRESENTA EFICÁCIA SUPERIOR AO NAPROXENO?

O emprego dos AINESs (ibuprofeno, naproxeno) apresenta-se como a terapêutica principal da dismenorreia primária, sendo que a sua eficácia resulta principalmente da inibição da COX-2^{19,20}(D). Por sua vez, o etoricoxib representa um inibidor seletivo para essa enzima, apresentando seletividade superior a 100 vezes para a COX-2 em detrimento a COX-1²¹(C).

Avaliando-se mulheres com idade média de 30,5 anos, e história de dismenorreia primária de moderada a grave intensidade em pelo menos quatro dos últimos seis ciclos menstruais, sem qualquer anormalidade ginecológica (ao exame físico) e não alérgicas ao uso de AINESs, submetidas à terapêutica da dismenorreia com a utilização do etoricoxib na dose de 120 mg/dia e/ou naproxeno 550 mg/dia, durante 3 ciclos menstruais consecutivos, observa-se que, mediante o uso do etoricoxib ou do naproxeno, não ocorre diferença significativa com relação à eficácia analgésica, avaliada pela pontuação de alívio da dor no período de 8 horas (TOPARS), $p=0,326$. Analisando-se o tempo necessário para se atingir a analgesia, observa-se que uma única dose do etoricoxib 120 mg apresenta similaridade com a utilização do naproxeno 550 mg/dia (1,5 horas *versus* 1,0 horas, respectivamente, $p=0,767$)²²(A).

Recomendação

Em mulheres portadoras de dismenorrea primária, o emprego do etoricoxib, na dose de 120 mg/dia, e naproxeno, 550 mg/dia, durante três ciclos menstruais consecutivos, apresenta similaridade quanto à efetividade analgésica, avaliada pela pontuação de alívio da dor no período de 8 horas.

2. EM MULHERES PORTADORAS DA DISMENORREIA PRIMÁRIA, O USO DO VALDECOXIB APRESENTA EFICÁCIA ANALGÉSICA SUPERIOR AO NAPROXENO?

O valdecoxib é um AINESs 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 a COX-1²³(C).

Em mulheres com idade variando de 18 a 35 anos, portadoras da dismenorrea primária de moderada a grave intensidade (76% e 24% respectivamente), de ocorrência em pelo menos quatro dos últimos seis ciclos menstruais, submetidas à terapia com uso do valdecoxib, 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 por meio do uso do valdecoxib, 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 (instrumento que avalia a magnitude da analgesia alcançada de acordo com o período transcorrido), observa-se que o tratamento com o valdecoxib, nas doses de 40 mg/dia e/ou 80 mg/dia, e naproxeno, 1100 mg/dia, apresenta similaridade no alívio da dor,

tanto nas primeiras 8 horas como em 12 horas (TOTPAR-8h=19,3; 20,4 e 20,3 e TOTPAR-12h=30,0; 32,1 e 31,2 para valdecoxib 40 mg/dia ou 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 apresenta similaridade entre o naproxeno, 1100 mg, e valdecoxib, nas doses de 40 mg e 80 mg, (20%, 15% e 20%, respectivamente)²⁴(A).

Com relação aos eventos adversos, observam-se taxas similares entre o tratamento com valdecoxib e naproxeno (14,1%, 17,6% e 12,9% para valdecoxib 40 mg/dia, 80 mg/dia e naproxeno 1100 mg/dia, respectivamente)²⁴(A).

Recomendação

O uso do valdecoxib, 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 8 horas como na avaliação em 12 horas, sendo os tratamentos bem tolerados.

3. EM MULHERES PORTADORAS DE DISMENORREIA, O USO DO ROFECOXIB APRESENTA EFICÁCIA SUPERIOR AO NAPROXENO?

O rofecoxib, 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. Ensaios clínicos têm avaliado o seu efeito em doses variáveis (12,5 mg a 500 mg/dia) na terapêutica de osteoartrite e artrite reumatoide, bem como a sua eficácia no tratamento da dismenorrea primária⁷(B)²⁵(D).

Em mulheres com idade média de 26,9 \pm 5,58 anos, portadoras de dores abdominais relacionadas ao fluxo catamenial (75% diagnosticadas como dismenorrea primária) e ausentes condições de doenças sistêmicas ou o uso de medicamentos capazes de promover analgesia (antidepressivos, hipnóticos e corticosteroides), submetidas ao tratamento da dismenorrea com uso de rofecoxib, 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 intensa), não existir diferença significativa entre o tratamento da dismenorrea com o uso do naproxeno, 550 mg/dia, ou rofecoxib, na dose de 25 mg/dia. Ao se comparar o naproxeno com o uso do rofecoxib 50 mg/dia, observa-se 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 rofecoxib 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 maior frequência mediante o uso do naproxeno, 550 mg/dia (63,6%), do que quando comparado ao uso do rofecoxib, 25 mg/dia ou 50 mg/dia²⁶(B).

Recomendação

O uso do rofecoxib para o tratamento da dismenorrea (primária ou secundária), nas doses de 25 mg/dia e 50 mg/dia, apresenta-se tão efetivos no alívio da dor quanto o naproxeno,

550 mg/dia. Não se observa diferença entre as doses de 25 e 50 mg/dia de rofecoxib.

4. A UTILIZAÇÃO DO DEXIBUPROFENO NO TRATAMENTO DA DISMENORREIA PRIMÁRIA APRESENTA EFICÁCIA SUPERIOR AO IBUPROFENO?

O ibuprofeno, mistura racêmica de S e R-enantiômeros, apresenta-se como AINE seguro e efetivo para o alívio da dor decorrente de 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 em S-enantiômero^{27,28}(D).

Em mulheres com idade média de 31,1 \pm 6,7 anos e episódios recorrentes de dismenorrea primária (quatro ciclos menstruais consecutivos com dor de moderada a intensa, 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 4 graus de intensidade, observa-se não-inferioridade mediante administração do dexibuprofeno 200 mg/dia ou 300 mg/dia quando comparado ao ibuprofeno 400 mg/dia²⁹(B).

Recomendação

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

5. EM MULHERES PORTADORAS DA DISMENORREIA PRIMÁRIA, O USO DO LUMIRACOXIB APRESENTA EFICÁCIA SUPERIOR AO NAPROXENO?

Mulheres com idade média de $28,7 \pm 7,61$ anos e história positiva para dismenorrea primária de moderada a grave 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 lumiracoxib, na dose de 200 mg/dia, e/ou lumiracoxib 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 8 horas subsequentes à administração do tratamento, sendo 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 lumiracoxib (12,07; 12,0 e 12,11 para lumiracoxib 200 mg/dia, lumiracoxib 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 8 e 12 horas (TOTPAR-8h e TOTPAR-12h), não se observa diferença significativa entre os dois regimes com o lumiracoxib ou entre esses regimes e o naproxeno (19,65; 19,39 e 19,56 para lumiracoxib 200 mg/dia, lumiracoxib 200 mg/dia associado a nova dose de 200 mg e naproxeno 1000 mg/dia, respectivamente, no período de 8 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 e diarreia), observa-se que os tratamentos são bem tolerados (19%, 19,7% e 22,6% para lumiracoxib 200 mg/dia, lumiracoxib 200 mg/dia associado a nova dose de 200 mg e naproxeno 1000 mg/dia, respectivamente)³⁰(B).

Recomendação

O uso do lumiracoxib na dose de 200 mg/dia, associado ou não a nova dose de 200 mg no primeiro dia de tratamento de mulheres portadoras da dismenorrea primária de moderada a grave 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 esse último um composto racêmico da mistura de dois enantiômeros 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). Dessa maneira, a administração seletiva do enantiômero ativo, S-enantiômero, aparentemente apresenta vantagens sobre a mistura racêmica.

Em mulheres com idade média de $24,6 \pm 5,2$ anos, diagnosticadas como portadoras de dismenorrea primária (depois de afastadas causas secundárias de dismenorrea), de moderada a intensa, com duração de pelo menos quatro meses, submetidas à terapêutica, por três dias em quatro ciclos menstruais consecutivos com uso do dexetoprofeno, nas doses de 50 mg/dia, ou 100 mg/dia, e cetoprofeno, 200 mg/dia, observa-se que, à avaliação do TOTPAR-6h (acessado por meio da escala verbal de alívio da dor composta por cinco pontos, após período transcorrido de 6 horas do uso do medicamento), os tratamentos ativos não demonstram diferença significativa ($15,8 \pm 7,4$; $15,9 \pm 6,9$ e $17,7 \pm 5,9$ para dexetoprofeno 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-6h (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 6 horas do tratamento, diferença significativa entre os tratamentos ($8,6 \pm 5,3$; $8,0 \pm 5,2$ e $9,3 \pm 4,4$ para dexetoprofeno 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

Analisando-se a pontuação para alívio da dor, não se observa diferença analgésica significativa entre os tratamentos, sendo que as doses de dexetoprofeno 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 $PGF_{2\alpha}$, demonstrando, em modelos animais, propriedades analgésicas³³(C). Estudos farmacodinâmicos demonstram que, após ser administrado, o medicamento atinge concentração máxima dentro de 20 a 40 minutos, sendo que sua atividade analgésica e anti-inflamatória persiste por mais de 24 horas.

Avaliando-se mulheres com idade média de $32,2 \pm 7,3$ anos, portadoras de dismenorrea primária (história positiva para dismenorrea em pelo menos quatro meses consecutivos com dor moderada a intensa, submetidas à terapêutica com uso do bromfenaco nas doses de 50 mg/dia e/ou 10 mg/dia e 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 empregada a escala TOPAR-3h e 6h (pontuação do total de alívio da dor após a primeira dose do medicamento, tanto para três horas quanto 6 horas após tratamento, $p < 0,001$)³⁴(B).

Recomendação

O uso do bromfenaco nas doses de 10 mg/dia e 50 mg/dia apresenta-se tão eficaz no alívio da dor da dismenorrea 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 oxicams, apresenta vantagem em termos de aderência ao tratamento sobre os outros anti-inflamatórios, em virtude de sua meia vida sérica prolongada, que permite a administração em dose única diária³⁵(D).

Avaliando-se mulheres com idade média de 24,4 anos, portadoras de dismenorrea primária de moderada a grave intensidade com pelo menos seis meses de história, depois de afastadas causas secundárias para a dismenorrea 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 1.600 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=ne-

nhum, 1= leve, 2=moderado e 3=intenso), 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 mediante administração do piroxicam 40 mg/dia nos dois primeiros dias, seguido por piroxicam 20 mg/dia do 3º ao 5º dias, a necessidade de suplementação medicamentosa apresenta-se significativamente reduzida frente mulheres tratadas com piroxicam 20 mg/dia por cinco dias ($p=0,035$)³⁰(A).

Recomendação

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

CONFLITO DE INTERESSE

Simões R: Recebeu honorários por apresentação em palestra patrocinada pela empresa Bayer.

REFERÊNCIAS

1. 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.
2. Daniels SE, Talwalker S, Torri S, Snabes MC, Recker DP, Verburg KM. Valdecoxib, a cyclooxygenase-2-specific inhibitor, is effective in treating primary dysmenorrhoea. *Obstet Gynecol* 2002;100:350-8.
3. Chan WY, Dawood MY. Prostaglandin levels in menstrual fluid of nondysmenorrhoeic and of dysmenorrhoeic subjects with and without oral contraceptive or ibuprofen therapy. *Adv Prostaglandin Thromboxane Res* 1980;8:1443-7.
4. Dawood MY. Dysmenorrhoea. *Clin Obstet Gynecol* 1990;33:168-78.
5. Zhang WY, Li Wan Po A. Efficacy of minor analgesics in primary dysmenorrhoea: A systematic review. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:780-9.
6. Marjoribanks J, Proctor ML, Farquhar C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4): CD001751.
7. Morrison BW, Daniels SE, Kotey P, Cantu N, Seidenberg B. Rofecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, in primary dysmenorrhoea: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1999;94:504-8.
8. Gupta RA, Dubois RN. Colorectal cancer prevention and treatment by inhibition of cyclooxygenase-2. *Nat Rev Cancer* 2001;1:11-21.
9. Baron JA. Epidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drugs and cancer. *Prog Exp Tumor Res* 2003;37:1-24.
10. 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.
11. Patrono C, Dunn MJ. The clinical significance of inhibition of renal prostaglandin synthesis. *Kidney Int* 1987;32:1-12.
12. Houston MC. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antihypertensives. *Am J Med* 1991;90:42S-47S.
13. Baron JA, Sandler RS, Bresalier RS, Lanas A, Morton DG, Riddell R. Cardiovascular events associated with rofecoxib: final analysis of the APPROVe trial. *Lancet* 2008;372:1756-64.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
 17. 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.
 18. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Available from: <http://www.anvisa.gov.br>. Acessado em dezembro de 2009.
 19. Dawood MY. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and reproduction. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1255-65.
 20. Vane JR, Botting RM. New insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs. *Inflamm Res* 1995;44:1-10.
 21. 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.
 22. 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.
 23. 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.
 24. 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.
 25. 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.
 26. Sahin I, Saraçoğlu F, Kurban Y, Türkkanı B. Dysmenorrhea treatment with a single daily dose of rofecoxib. *Int J Gynaecol Obstet* 2003;83:285-91.
 27. Evans AM. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the profens: enantioselectivity, clinical implications, and special reference to S (+)-ibuprofen. *J Clin Pharmacol* 1996;36(12 Suppl):7S-15S.

28. 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.
29. Kollenz C, Phleps W, Kaehler ST. ADI-DAC trial: analgesia with dexibuprofen versus ibuprofen in patients suffering from primary dysmenorrhea: a crossover trial. *Gynecol Obstet Invest* 2009;67:25-31.
30. 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 antiinflammatory 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, Rathauer 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.