

## **DISMENOREEA PRIMARĂ – CONCEPTE MODERNE LEGATE DE PATOGENEZĂ, DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT (REVISTA LITERATURII)**

### **PRIMARY DYSMENORRHEA – CURRENT CONCEPTS ON PATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND TREATMENT**

**Ina TOCARCIUC\*, Corina CARDANIUC\*, V. FRIPTU\*, M. TODIRAȘ\*\*, M. SURGUCI\*, V. MĂMĂLIGĂ\***

\*Catedra de Obstetrică și Ginecologie a USMF „Nicolae Testemițanu”

\*\*IMSP Institutul Oncologic, Republica Moldova

#### **Rezumat**

Lucrarea prezentă reprezintă o sinteză a datelor publicate în literatura de specialitate referitor la metodele contemporane de tratament ale dismenoreei. Sunt, de asemenea, abordate etiologia și patogeneza dismenoreei, clasificarea și incidența afecțiunii. O atenție deosebită se acordă tratamentului dismenoreei. Principiul de bază al tratamentului dismenoreei primare este farmacoterapia orientată spre normalizarea ciclului menstrual și descreșterea producției de prostaglandine. Tratamentul trebuie să fie strict individualizat, în dependență de particularitățile organismului feminin – caracterul durerii, necesitatea contracepției, prezența patologiei extragenitale.

#### **Summary**

The article discusses modern methods of treatment of dysmenorrhea. The etiology, pathogenesis of dysmenorrhea, classification and extent of this disease are given. Special attention is paid to therapeutic issues of dysmenorrhea. It is shown that the basic principle of treatment of primary dysmenorrhea is pharmacotherapy aimed at normalization of the menstrual cycle and decrease of the production of prostaglandins. The therapy should be strictly individual, depending on the revealed specific features of a woman's organism - character of pain, need of contraception, presence of extragenital pathologies.

Menstruația are o semnificație dublă pentru femeie. Pe de o parte, ea definește începutul și sfârșitul potențialului reproductiv al acesteia. Pe de altă parte, ea reflectă afirmația feminității [18].

Simptomele legate de ciclul menstrual sunt asociate cu fluctuațiile hormonale intrinseci lunare. Aceste simptome pot fi fizice, comportamentale sau emoționale și includ astfel de entități ca dismenoreea, sindromul premenstrual și dereglările premenstruale disforice [2].

În fiecare an aproximativ 2,5 milioane de femei sunt afectate de dereglări menstruale, care pot avea un impact profund asupra calității vieții lor. Cu toate că o etiologie definitivă nu a fost încă stabilită, se consideră că fluctuațiile nivelului de estrogeni și progesteron, cât și factorii genetici, contribuie la dezvoltarea acestora [2].

Dismenoreea, sau menstruația dureroasă, afectează 40-95% din femeile care menstruează și cauzează probleme grave pentru sănătatea personală, contribuie la un grad înalt de absență de la serviciu și duce la pierderi economice mari. Există două tipuri de dismenoree: primară și secundară [13].

Dismenoreea primară este caracterizată prin crampe menstruale dureroase, fără o patologie organică pelvină depistabilă microscopic. De obicei debutează în adolescență, la scurt timp (6-12 luni) după menarhă, și este caracterizată prin durere pelvină sub formă de crampe, care apare imediat înainte sau o dată cu debutul menstruelor și care durează de la 48 până la 72 de ore, fiind mai severă în prima și a doua zi a menstruației [6].

Circa 50% din femeile postpubertare suferă de dismenoree primară, iar 10% sunt private de capacitatea de muncă

de la una până la trei zile lunar. Aproximativ 15% din adolescente raportează dismenoree severă, aceasta fiind cauza principală a absenței școlare recurente de scurtă durată. Un studiu longitudinal al unei cohorte reprezentative de femei suedeze a constatat o prevalență a dismenoreei de circa 90% la femeile în vârstă de 19 ani și 67% la femeile în vârstă de 24 ani [4; 5].

În dismenoreea secundară este prezentă o leziune vizibilă în structurile pelviene, care explică durerea. Aceasta poate fi cauzată de endometrioză, boala inflamatorie pelvină, dispozițiile intrauterine, cicluri neregulate sau probleme legate cu infertilitatea, chisturi ovariene, adenomioză, mioame sau polipi uterini, sinechii intrauterine sau stenoză cervicală [4,5,6]. Durerea în dismenoreea secundară începe, de obicei, cu câteva zile înainte de debutul menstruației și durează mai mult timp pe parcursul ciclului menstrual.

#### **Patogeneza**

Până nu demult, atitudinile medicale și sociale față de dismenoree erau mascate de profiluri folclorice, psihoanalitice sau baze psihosomatice. Se cunoaște, însă, că factorii psihologici nu cauzează dismenoreea, ci numai se asociază componentei reactive a durerii.

Astăzi este clar că la numeroase femei cu dismenoree primară fiziopatologia este datorată activității uterine mărite și/sau anormale, din cauza producției și eliberării excesive de prostaglandine uterine [4; 5; 6]. Progresele obținute în studierea biochimiei prostaglandinelor și a rolului lor în fiziopatologia dismenoreei primare au stabilit o bază rațională pentru această dereglare.

Prostaglandinele sunt substanțe care joacă rolul de mediator în activitatea celulelor și în cursul a numeroase procese precum contracția uterului, secreția gastrică, circulația sangvină cerebrală, sau motilitatea tubului digestiv. Acțiunea lor vasculară este, în primul rând, de vasoconstricție. Nivelul crescut de prostaglandine induce o hiperactivitate necoordonată a mușchiului uterin, care rezultă în ischemie uterină și durere.

Numeroase femei cu dismenoree au o secreție mărită de prostaglandine în țesutul endometrial, cu eliberarea crescută a acestora în fluidul menstrual. Studiul lui A. M. Powell et al. demonstrează că femeile cu dismenoree au concentrații menstruale semnificativ mai mari de PGF<sub>2</sub> Alpha și PGE<sub>2</sub>, comparativ cu femeile sănătoase [16]. Rezultatele studiilor existente confirmă sugestiile despre rolul important al PGF<sub>2</sub> alfa în etiologia dismenoreei, sugerând și implicarea PGE<sub>2</sub> în acest proces. Astfel, excesul de prostaglandine este considerat a fi o cauză directă a dismenoreei primare.

Prostaglandinele nu reprezintă, însă, implicit cauza durerilor, la unele femei fiind implicate, probabil, și alte substanțe. G. A. Eby a lansat ipoteza, conform căreia un precursor (COX-2) sau un metabolit al prostaglandinelor și nu prostaglandinele însăși cauzează crampele menstruale [7].

Nivelurile crescute de leucotriene – substanțe implicate în inflamație – pot juca, de asemenea, un rol în apariția crampele musculare uterine. Studiile existente sugerează faptul, că la unele femei, producția de leucotriene endometriale, dar nu cea a PGF<sub>2</sub>α, este mărită.

Vasopresina, la fel, poate juca un rol în apariția menstruelor dureroase, prin creșterea contractilității uterine, cauzând durere ischemică ca rezultat al vasoconstricției. Nivelurile crescute de vasopresină au fost raportate la femeile cu dismenoree primară [9].

O expresie mai mică a genei receptorilor oxitocinei la mijlocul ciclului menstrual ar putea să fie implicată în etiologia dismenoreei primare. Oricum, importanța efectului paracrin al oxitocinei și receptorilor săi necesită investigații ulterioare [14].

### Factori de risc

Factorii de risc pentru dismenoreea primară includ vârsta tânără și nuliparitatea. Fluxul menstrual abundent este asociat cu dismenoreea [9; 10].

Factorii comportamentali de risc prezintă interes din cauza de a interveni. Câteva studii observaționale au constatat asocierea dintre fumat și dismenoree. La femeile cu vârsta între 14 și 20 ani, tentativele de pierdere în greutate sunt asociate cu o durere menstruală crescută, independent de indexul masei corporale. Oricum, evidența unei asocieri între excesul în greutate și dismenoreea este inconstantă.

Problemele de sănătate mentală reprezintă un alt factor potențial de risc. Depresia, anxietatea și subminarea rețelelor de suport social au fost asociate cu durerea menstruală. O asociere între sănătatea generală precară și dismenoree a fost notată, însă statutul socio-economic nu este în relație directă constantă cu dismenoreea [9].

### Diagnostic

Dismenoreea primară este astăzi diagnosticată mai mult pe baza aspectelor sale clinice, decât pe excluderea altor dereglări, cum se făcea anterior. O evaluare diagnostică nu este necesară

la pacientele cu simptome tipice și fără factori de risc pentru cauze secundare [3].

În marea majoritate a cazurilor, un diagnostic prezumtiv de dismenoree primară poate fi stabilit pe baza unui istoric tipic (de durere hipogastrică sau pelviană joasă care, apare în adolescență, coincide cu începutul mensterlor și durează 1-3 zile), în prezența unui examen fizic negativ [9; 10].

Un istoric neconsistent sau depistarea la examenul fizic a unei mase pelviene, eliminărilor vaginale anormale, sau durere pelviană care nu este limitată la perioada menstruală, sugerează diagnosticul de dismenoree secundară.

Atunci când anamneza și examenul fizic sugerează altă patologie pelviană, evaluarea ar trebui să urmeze în consecință, de obicei cu USG pelviană ca test diagnostic inițial, pentru a exclude leziunile anatomice, cum ar fi procesele tumorale. La pacienții cu dismenoree severă, care nu răspunde la tratamentul inițial, USG este utilă pentru a detecta chisturi ovariene și endometrioza. Testele standard de referință pentru diagnosticul și stadializarea endometriozei sunt laparoscopia sau laparotomia cu biopsie consecutivă. Acestea trebuie să fie luate în considerație atunci când tratamentele de primă linie sunt ineficiente și dismenoreea cauzează o deteriorare funcțională severă [2].

### Tratament

Tratamentul empiric pentru dismenoreea primară poate fi inițiat fără testări diagnostice. Acesta poate fi prescris odată cu diagnosticul prezumtiv de dismenoree primară, bazat pe istoricul tipic de durere pelviană anterioară joasă, care debutată în adolescență și este asociată specific cu perioada menstruelor [12; 15].

Opțiunile curente de tratament includ medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, contraceptive orale, schimbarea stilului de viață, inhibitori selectivi ai reabsorbției de serotonină și supresia farmacologică a ciclului menstrual [8].

Antiinflamatoarele nesteroidiene reprezintă tratamentul inițial de elecție pentru dismenoreea primară. Acestea au un efect analgezic direct prin inhibarea sintezei de prostaglandine și, în același timp, micșorează volumul fluxului sanguin menstrual.

Numeroase trialuri clinice (controlate și necontrolate) au demonstrat eficacitatea antiinflamatoarelor nesteroidiene ca ibuprofenul, naproxenul, acidul flufenamic, acidul mefenamic și indometacinul în reducerea dismenoreei primare. Datele cumulative ale trialurilor clinice indică că ameliorarea durerii cu antiinflamatoarele nesteroidiene este obținută la 80-85% din pacientele studiate cu dismenoree semnificativă primară. Deoarece pacientele pot obține o reducere eficientă a dismenoreei primare în urma administrării AINS, acest fapt are un impact semnificativ asupra productivității muncii, absenței, pierderilor economice, ajustării sociale și atitudinea pacientei față de menstruație [4; 5; 8; 12; 15]. Totuși, 15-20% din paciente nu răspund adecvat la tratamentul cu AINS.

Cîteva studii mici asupra inhibitorilor ciclooxigenazei-2 au arătat o eficacitate similară a acestora cu cea a antiinflamatoarelor nesteroidiene în tratamentul dismenoreei.

Contraceptivele orale. Cercetările efectuate încă în anul 1937 au demonstrat că dismenoreea răspunde favorabil la inhibarea ovulației și faptul că hormonii sintetici din pilulele

contraceptive orale combinate pot fi utilizați pentru tratamentul dismenoreei. Acești hormoni acționează prin suprimarea ovulației și diminuarea stratului endometrial al uterului. De aceea, volumul fluxului menstrual scade, odată cu diminuarea nivelului de prostaglandine produse, reducând eficient dismenoreea prin scăderea motilității uterine.

Studiile epidemiologice existente indică faptul, că contraceptivele orale combinate, în special în caz de utilizare extinsă sau continuă, pot trata eficient dismenoreea și pot reduce semnificativ incidența simptomelor legate de ciclul menstrual [17]. În același timp, Cochrane a declarat că datele sunt insuficiente pentru a lansa concluzii despre eficacitatea contraceptivelor orale în tratamentul dismenoreei. În plus, o varietate de dereglări metabolice și hormonale au fost raportate la femeile care folosesc pilulele hormonale combinate [1]. Un risc serios al utilizării pilulelor combinate este creșterea pericolului accidentelor tromboembolice, inclusiv tromboza venoasă profundă, embolia pulmonară și infarctul miocardic. Mai mult, utilizarea contraceptivelor orale este asociată cu dezvoltarea adenomelor hepatocelulare benigne.

O modalitate nouă de tratament este administrarea intravaginală a pilulelor contraceptive orale standard. Un contraceptiv intravaginal este mai eficient și este asociat cu efecte adverse mai puține decât același agent în formă orală. Adezivele contraceptive par să fie mai puțin eficiente în tratamentul femeilor cu dismenoree.

Alte tratamente farmacologice. Diverse medicații care includ relaxarea uterină au fost propuse pentru tratamentul dismenoreei. Studii-pilot necontrolate a administrării intravenoase de nifedipină și terbutalină s-au dovedit a fi promițătoare, fiind necesare cercetări ulterioare asupra acestor droguri. Blocarea ai canalelor de calciu sunt, de asemenea, în curs de cercetare; stimularea nervoasă electrică transcutanată poate fi uneori eficientă [4; 5].

Tratamentul cu Danazol sau leuprolid acetat, destinat să suprimă ciclul menstrual, poate fi luat în considerație în cazurile refractare. Acestea reprezintă terapii costisitoare cu efecte adverse semnificative; de obicei ele sunt rezervate pentru tratamentul altor condiții ca endometrioza și durerea pelvină cronică, care nu este limitată la perioada menstruală.

Tratamentul chirurgical. În cazuri rare, un tratament chirurgical poate fi luat în considerație la femeile cu dismenoree severă, refractară la tratament. Dismenoreea refractară este o indicație acceptată pentru histerectomie. Ablația nervoasă uterină laparoscopică și neurectomia presacrală au fost utilizate în cazuri refractare. Datele existente indică faptul, că la un an după procedură, cuparea durerii a persistat la 82% din femeile care au suportat neurectomie presacrală și numai la 51% din cele care au suportat ablație nervoasă uterină laparoscopică. O metaanaliză Cochrane asupra întreruperii chirurgicale a căii nervoase pelvine ca tratament pentru dismenoree a lansat concluzia, că datele sunt insuficiente pentru a recomanda procedura, indiferent de cauza dismenoreei [9].

Abordarea pacientelor. Influențele culturale, cum ar fi statutul social, vârsta, religia, educația și ocupația, determină femeia să solicite sau nu ajutorul medical pentru problemele

menstruale, cât și semnificația personală a dismenoreei. Evaluarea pacientelor implică aprecierea durerii, simptomelor asociate, efectul asupra modului de viață și activităților zilnice, evaluarea psihosocială și culturală. Managementul implică tratamentul specific al patologiei de bază, suportul psihosocial și tratamentul individualizat în corespundere cu impactul durerii, simptomele asociate, etapa reproductivă, costul, valorile personale și atitudinile femeii.

AINS reprezintă tratamentul de elecție pentru pacientele cu dismenoree primară prezumptivă. Deoarece toate AINS au o eficacitate egală, selectarea agentului ar trebui să fie ghidată de costul, conveniența și preferința pacientei, ibuprofenul sau naproxenul fiind o alegere bună în majoritatea cazurilor.

Pentru femeile cu dismenoree, care doresc o contracepție hormonală, pilulele contraceptive orale monofazice și depomedroxyprogesterone acetate pot fi administrate. Dacă cuparea durerii este insuficientă, medicul poate recomanda administrarea prelungită a pilulelor contraceptive orale sau administrarea intravaginală a acestora.

La femeile care nu doresc o contracepție hormonală, o dietă vegetariană săracă în grăsimi, vitamina E, tiamina și acupunctura sunt alternative relativ simple și ieftine, care pot fi utilizate separat sau în combinație. Dacă dismenoreea nu este controlată prin aceste metode, USG pelvină sau laparoscopia ar trebui să fie efectuate pentru a exclude cauzele secundare ale dismenoreei. Necesitatea laparoscopiei este rezervată cazurilor când o leziune pelvină este detectată la examinare sau dacă tratamentul cu inhibitori prostaglandinici timp de 6 luni nu este eficient [4; 5]. În caz de dismenoree primară severă, refractară la tratament, alternative adiționale sigure pentru femeile care doresc să conceapă sunt acupunctura, nifedipina și terbutalina. Danazolul, leuprolide și, rareori, histerectomia pot fi luate și ele în considerație.

Terapii de viitor. Numeroase modalități terapeutice discutate în acest articol necesită studii ulterioare, înainte ca să putem afirma definitiv dacă ele sunt eficiente. Două opțiuni pot deveni disponibile în viitorul apropiat: 1) un antagonist al receptorilor vasopresinei este în curs de testare. Deoarece vasopresina pare să fie implicată în patogeniza dismenoreei, antagoniștii receptorilor vasopresinei ar fi, teoretic, utili. 2) un dispozitiv intrauterin care conține levonorgestrel a fost introdus în Europa, unde este utilizat în managementul dismenoreei primare și secundare. Dispozitivul intrauterin reduce fluxul menstrual și exercită o eficacitate contraceptivă similară cu cea a steriletelor disponibile curent [9].

Studiile experimentale recente au demonstrat că derivații izotioureici prezintă acțiune antinociceptivă, iar valoarea antinociceptivă este dependentă de concentrația de substanță administrată. Veriga probabilă de acțiune este NO-cGMP, prin proprietățile derivaților izotioureici de a inhiba NOS [11]. În acest fel, compușii izotioureici cu acțiune non-adrenergică deschid o largă perspectivă de aplicare în practică. Un tratament eficient, sigur și simplu, al dismenoreei primare pentru 2 sau trei zile în timpul menstruației va avea nu numai un impact economic pozitiv, dar va ameliora semnificativ calitatea vieții femeilor.

---

## Bibliografie

1. CHOLST, I. N., CARLON, A. T., Oral contraceptives and dysmenorrhea. *J Adolesc Health Care*. 1987 Jan;8(1):121-8.
  2. CLAYTON, A. H., Symptoms related to the menstrual cycle: diagnosis, prevalence, and treatment. *J Psychiatr Pract*. 2008 Jan;14(1):13-21.
  3. COCO, A. S., Primary dysmenorrhea. *Am Fam Physician*. 1999 Aug;60(2):489-96.
  4. DAWOOD, M. Y., Dysmenorrhea. *Clin Obstet Gynecol*. 1990 Mar;33(1):168-78.
  5. DAWOOD, M. Y., Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and changing attitudes toward dysmenorrhea. *Am J Med*. 1988 May 20;84(5A):23-9.
  6. DELIGEOROGLOU, E., Dysmenorrhea. *Ann NY Acad Sci*. 2000;900:237-44.
  7. EBY, G. A., Zinc treatment prevents dysmenorrhea. *Med Hypotheses*. 2007;69(2):297-301. Epub 2007 Feb 7.
  8. EE, C., PIROTTA, M., Primary dysmenorrhoea--evidence for complementary medicine. *Aust Fam Physician*. 2006 Nov;35(11):869.
  9. FRENCH, L., Dysmenorrhea in adolescents: diagnosis and treatment. *Paediatr Drugs*. 2008;10(1):1-7.
  10. FRENCH, L., Dysmenorrhea. *Am Fam Physician*. 2005 Jan 15;71(2):285-91.
  11. GHICAVÎI, V., TODIRAȘ, M., FRIPTU, V., STRATU, E., CARDANIUC, C., BADER, M., Utilizarea bromurii de S-etilzotiuroniu (izoturonului) pentru tratamentul algodismenoreii. *BOPI*, 2004, nr. 7, p.23-24.
  12. HAREL, Z., A contemporary approach to dysmenorrhea in adolescents. *Paediatr Drugs*. 2002;4(12):797-805.
  13. JONES, A. E., Managing the pain of primary and secondary dysmenorrhoea. *Nurs Times*. 2004 Mar 9-15;100(10):40-3.
  14. LIEDMAN, R., HANSSON, S. R., HOWE, D., IGIDBASHIAN, S., RUSSELL, R. J., AKERLUND, M., Endometrial expression of vasopressin, oxytocin and their receptors in patients with primary dysmenorrhoea and healthy volunteers at ovulation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007 Dec 13 [Epub ahead of print].
  15. MARJORIBANKS J, PROCTOR ML, FARQUHAR C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD001751.
  16. POWELL, A. M., CHAN, W. Y., ALVIN, P., LITT, I. F., Menstrual-PGF2 alpha, PGE2 and TXA2 in normal and dysmenorrheic women and their temporal relationship to dysmenorrhea. *Prostaglandins*. 1985 Feb;29(2):273-90.
  17. PROCTOR, M. L., ROBERTS, H., FARQUHAR, C. M., Combined oral contraceptive pill (OCP) as treatment for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(4):CD002120.
  18. REDDISH, S., Dysmenorrhoea. *Aust Fam Physician*. 2006 Nov;35(11):842-4, 846-9.
-