

O USO DO TROMETAMOL CETOROLACO (TORAGESIC®) NA PREVENÇÃO DA DOR EM PACIENTES SUBMETIDAS À HISTEROSCOPIA AMBULATORIAL

Ketorolac tromethamine (Toregesic®) in the prevention of pain in patients submitted to ambulatory hysteroscopy

Júlia Cipriano Rocha¹, Fernanda Lustosa Cabral Gomez¹, Andréa Alves Morato¹, Julia de Lima Carvalho¹, Walter Antônio Prata Pace²

RESUMO

Introdução: A histeroscopia é um método propedêutico considerado padrão-ouro para as patologias intrauterinas. Sua utilização como método ambulatorial tem alguns óbices, como a dor desencadeada pelo procedimento que pode levar a interrupção da avaliação. **Objetivo:** Avaliar o impacto da utilização do Toragesic® antes da realização da histeroscopia ambulatorial, em comparação ao uso do Buscopan®, na intensidade da dor percebida pela paciente durante a realização do exame sem anestesia. **Método:** Ensaio clínico randomizado, controlado e unicego, que incluiu 159 mulheres, encaminhadas para a realização de histeroscopia ambulatorial. As pacientes do grupo controle receberam 20 gotas de Buscopan® 10 mg/ml antes da realização do exame. Já o grupo experimental recebeu 15 gotas de Toragesic® 10mg/ml. Mensurou-se o grau de dor percebido por todas as pacientes 1 e 5 minutos após o procedimento, por meio de uma Escala Visual Analógica. **Resultados:** No grupo experimental, a média de dor 1 minuto após o exame foi de $4,9 \pm 3,3$ ($p = 0,497$), já no grupo controle foi de $4,69 \pm 3,1$ ($p = 0,497$). Após 5 minutos, a média de dor no grupo experimental foi de $2,2 \pm 2,7$ ($p = 0,587$) e no grupo controle $1,9 \pm 2,4$ ($p = 0,587$). **Conclusão:** Não houve diferença estatisticamente relevante na percepção de dor entre os dois grupos.

Palavras-chave: Histeroscopia; medição da dor; analgesia; útero.

ABSTRACT

Introduction: Hysteroscopy is a propaedeutical method considered the gold standard for intrauterine pathologies. Its use as an outpatient method has some obstacles, such as the pain triggered by the procedure that can lead to interruption of the exam. **Objective:** To assess the impact of using Toragesic® before performing outpatient hysteroscopy, compared to using Buscopan®, on the intensity of pain perceived by the patient during the examination without anesthesia. **Method:** Randomized, controlled and single-blind clinical trial, which included 159 women, referred for outpatient hysteroscopy. The control group patients received 20 drops of Buscopan® 10mg/ml before the exam. The experimental group received 15 drops of Toragesic® 10mg/ml. The degree of pain perceived by all patients was measured 1 and 5 minutes after the procedure, using a Visual Analogue Scale. **Results:** In the experimental group, the average pain 1 minute after the examination was 4.9 ± 3.3 ($p = 0.477$), whereas in the control group it was 4.69 ± 3.1 ($p = 0.477$). After 5 minutes, the average pain in the experimental group was 2.2 ± 2.7 ($p = 0.587$) and in the control group 1.9 ± 2.4 ($p = 0.587$). **Conclusion:** There was no statistically significant difference in the perception of pain between the two groups.

Keywords: hysteroscopy; pain measurement; analgesia; uterus.

¹Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais – Belo Horizonte, MG-Brasil

²PHD Pace Hospital – Belo Horizonte, MG-Brasil

Autor para correspondência: Júlia Cipriano Rocha – Rua: Vênus, N° 285. Bairro: Ana Lúcia – CEP: 34710090 - Sabará, MG, Brasil. e-mail: juliaciprianorocha@gmail.com

INTRODUÇÃO

A histeroscopia ambulatorial é um exame complementar minimamente invasivo utilizado na propedêutica ginecológica. É o método padrão-ouro para avaliação da cavidade uterina e tem como principal indicação o estudo de sangramentos uterinos anormais. O procedimento consiste na utilização de um histeroscópio que permite a introdução de fluidos através do colo uterino, o que promove a distensão do canal cervical e da cavidade uterina, possibilitando sua visualização. Esse procedimento provoca dor e desconforto em cerca de 30% das pacientes, o que pode limitar ou interromper a avaliação precisa da cavidade e dificultar o diagnóstico e o controle de patologias intrauterinas. Destaca-se, ainda, que o procedimento é majoritariamente realizado sem a utilização de anestésicos ou analgésicos^{1,2}.

Ainda não há consenso na literatura acerca de analgesia oral durante ou anteriormente à histeroscopia ambulatorial. De acordo com estudos anteriores com objetivos similares, não houve diferença na eficácia entre o uso de antiespasmódicos, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), opioides ou anestesia local que fosse estatisticamente significativa. Entretanto, os escores de dor foram menores no grupo de pacientes que fizeram uso de AINEs em comparação ao conjunto de pacientes que foram submetidas a anestesia local do colo uterino². Isso implica a importância de novas pesquisas a respeito do papel dos AINEs no alívio da dor no contexto da histeroscopia ambulatorial.

Diante do exposto, este estudo se propôs a avaliar a eficácia do anti-inflamatório não esteroide oral Toragesic®, de nome científico trometamol cetorolaco, na diminuição da percepção da dor durante a realização da histeroscopia ambulatorial no serviço de pós-graduação de um Hospital Universitário, que realiza atendimento exclusivo para o SUS. Este fármaco apresenta potente ação analgésica, sendo usado para tratamento a curto prazo de dor aguda moderada à severa, e, além disso, não foram encontrados estudos que avaliassem a sua eficácia nesse contexto³. No grupo controle, foi utilizado o antiespasmódico butilbrometo de escopolamina oral, de denominação comercial Buscopan®, escolhido por comprovadamente não promover o alívio significativo da dor, quando administrado por via oral, no contexto da histeroscopia de ambulatorial^{4,5}. As pacientes submetidas à histeroscopia ambulatorial foram encaminhadas até o serviço para investigação de sintomatologia relacionada à cavidade ou para a continuação de propedêutica após alterações demonstradas à ultrassonografia transvaginal prévia.

METODOLOGIA

Trata-se de um ensaio clínico randomizado, considerado padrão ouro para estudos que pretendem avaliar o efeito e a eficácia de uma intervenção no curso de uma situação clínica¹. É um ensaio unicego e controlado. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE: 91180318.9.0000.5134; número do parecer de aprovação: 2.814.829) e realizado com o consentimento das pacientes através do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE).

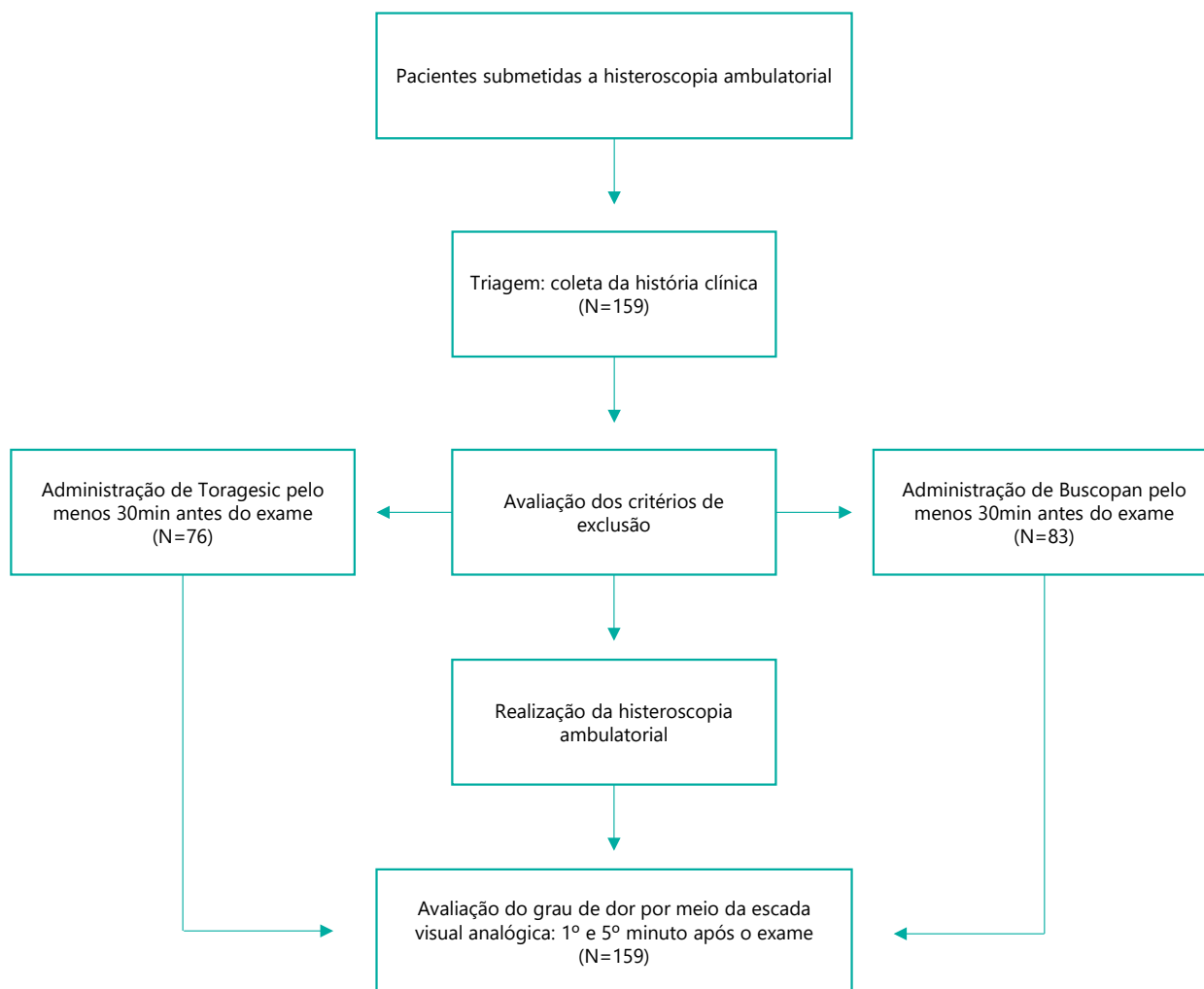
Participaram do estudo 159 mulheres entre 18 e 64 anos, que

realizaram a videohisteroscopia ambulatorial em um Hospital Universitário de grande porte em Belo Horizonte. A intervenção e a coleta de dados foram realizadas por quatro pesquisadores, durante os meses de maio a dezembro de 2019, totalizando oito meses de duração, e não houve perdas durante a realização deste estudo. Foram considerados critérios de exclusão: realização prévia do exame, mulheres com 65 anos ou mais, alergia à componentes do Toragesic® ou do Buscopan®, uso de anticoagulantes ou a não finalização do exame.

De acordo com o cálculo amostral², o total de participantes do estudo deveria ser de 159 mulheres. Para a realização do cálculo, foi utilizado nível de significância de 5% e poder de 80%, além de considerar que a diferença entre as proporções seria de 0,2 sendo que elas estariam em torno de 0,6 e 0,8.

Após a anamnese, a avaliação do médico responsável e a assinatura do TCLE, as pacientes foram divididas, por randomização no aplicativo Random Number Generator, em dois grupos: o Grupo 1, que recebeu 15 gotas do Toragesic® 10mg/ml, e o Grupo 2, que recebeu 20 gotas do Buscopan® 10mg/ml. A administração de ambos os medicamentos foi realizada, pelo menos, 30 minutos antes da realização da videohisteroscopia. A dor foi avaliada no 1º minuto e no 5º minuto após a realização do exame por meio da Escala Visual Analógica (EVA), um instrumento unidimensional validado³. Trata-se de uma fileira numerada de 0-10 em que cada número possui uma ilustração representando a expressão facial de dor correspondente. A extremidade mais à esquerda, representada pelo número “0”, representa a “ausência dor” e a extremidade mais à direita, que equivale ao número “10”, representa a sensação de “pior dor já sentida”. A partir disso, foi solicitado, então, que a paciente avaliasse e apontasse na escala visual o grau de dor presente no 1º e 5º minuto após o final do exame.

As variáveis numéricas foram apresentadas como média $\pm$ desvio-padrão e as variáveis categóricas, como frequências absolutas e relativas. Para comparar médias entre dois grupos foi utilizado o teste de Mann-Whitney e para avaliar associação entre variáveis categóricas foi utilizado o teste Qui-quadrado. As correlações foram avaliadas pelo Coeficiente de Correlação de Spearman. As análises foram realizadas no software R versão 3.4.3 e foi considerado nível de significância de 5%.

Figura 1. Fluxograma elucidando a metodologia utilizada.

RESULTADOS

Foram avaliadas 159 pacientes, sendo que 76 (47,8%) fizeram uso do Toragesic e 83 (52,2%) fizeram uso do Buscopan, como elucidado na Tabela 1.

Não houve diferença estatisticamente significativa do grau de dor percebida entre os grupos, como demonstrado na Tabela 2. No grupo experimental, a média de dor 1 minuto após o exame foi de $4,9 \pm 3,3$, já no grupo controle foi de $4,69 \pm 3,1$ ($p = 0,497$). Após 5 minutos, a média de dor no grupo experimental foi de $2,2 \pm 2,7$ e no grupo controle $1,9 \pm 2,4$ ($p = 0,587$).

Ademais, houve diferença significativa na duração do exame entre quem fez biópsia e quem não fez, porém não houve diferença na dor relatada, como explicitado na Tabela 3. Houve correlação significativa entre a idade e a dor após 5 minutos sendo a dor menor para as pacientes de maior idade, como evidenciado na Tabela 4.

As variáveis numéricas são apresentadas como “média $\pm$ desvio padrão” e as variáveis categóricas como “n (%)”.

Tabela 1. Análise descritiva das participantes

	Média $\pm$ desvio-padrão
Idade (n=90)	47,6 $\pm$ 11,2
Medicamento – n (%)	
Toragesic	76 (47,8)
Buscopan	83 (52,2)
Tempo entre a medicação e o exame (horas)	1,5 $\pm$ 0,9
Duração do exame (minutos)	12,6 $\pm$ 7,8
Biópsia – n (%)	22 (13,8)
Dor – 1 minuto	4,7 $\pm$ 3,2
Dor – 5 minutos	2,0 $\pm$ 2,6

Tabela 2. Comparação das características do exame e da dor relacionada por medicamento

	Toragesic	Buscopan	Valor-p
Idade (n=90)	45,1 ± 12,0	49,7 ± 10,1	0,052 ^M
Tempo entre a medicação e o exame (horas)	1,6 ± 0,9	1,4 ± 0,9	0,378 ^M
Duração do exame (minutos)	13,7 ± 8,7	11,6 ± 6,8	0,311 ^M
Biópsia – n (%)	12 (15,8)	10 (12,0)	0,651 ^Q
Dor – 1 minuto	4,9 ± 3,3	4,6 ± 3,1	0,497 ^M
Dor – 5 minutos	2,2 ± 2,7	1,9 ± 2,4	0,587 ^M
Redução da dor	2,8 ± 3,0	2,6 ± 2,7	0,874 ^M

^M Teste de Mann-Whitney; ^Q Teste Qui-quadrado**Tabela 3.** Comparação das características do exame e da dor relatada por realização de biópsia

	Biópsia		Valor-p
	Sim	Não	
Idade (n=90)	47,7 ± 12,3	47,6 ± 11,0	0,837 ^M
Medicamento – n (%)			
Toragesic	12 (54,5)	64 (46,7)	0,651 ^Q
Buscopan	10 (45,5)	73 (53,3)	
Tempo entre a medicação e o exame (horas)	1,4 ± 1,1	1,5 ± 0,9	0,107 ^M
Duração do exame (minutos)	21,3 ± 11,1	11,2 ± 6,2	< 0,001 ^M
Dor – 1 minuto	4,9 ± 3,1	4,7 ± 3,3	0,779 ^M
Dor – 5 minutos	2,3 ± 2,7	2,0 ± 2,5	0,602 ^M

^M Teste de Mann-Whitney; ^Q Teste Qui-quadrado**Tabela 4.** Correlação de Spearman (valor-p) entre as características do exame e a dor relatada

	Dor – 1 minuto	Dor – 5 minutos
Idade (n=90)	-0,075 (p=0,484)	-0,254 (p=0,016)
Tempo entre a medicação e o exame	-0,066 (p=0,405)	-0,072 (p=0,367)
Duração do exame	-0,006 (p=0,945)	-0,009 (p=0,915)

DISCUSSÃO

Conforme definida pela International Association for the Study of Pain, a dor é uma experiência sensorial e emocional desagradável, associada ou descrita em termos de danos reais ou potenciais aos tecidos⁴. Os resultados deste estudo abordam a dor na histeroscopia ambulatorial, retratada, em estudos anteriores, como principal fator limitante deste exame^{4,9}. Dentre os fatores mais relacionados à percepção de dor neste contexto, destacam-se a dificuldade de introdução do histeroscópio, a experiência do profissional e a ansiedade decorrente da expectativa de se submeter a um procedimento invasivo no contexto ambulatorial⁴.

Não houve diferença significativa no grau de dor referida pelas pacientes submetidas ao exame mediante administração de Toragesic ou Buscopan, o que vai de acordo com estudos anteriores relacionados ao uso de AINEs em comparação a outros analgésicos, anestesia local e placebo^{5,10}. Tais estudos demonstraram diferença numérica favorável ao uso de AINEs, o que serviu de propulsão para realização desta pesquisa⁵.

Nossos resultados vão em desacordo com estudos prévios que demonstraram maior grau de dor referida mediante realização da biópsia durante a histeroscopia ambulatorial, tendo em vista que não houve diferença na dor referida pelas pacientes submetidas à biópsia⁹. Não há consenso na literatura a respeito da relação entre o grau de dor referida e o tempo de duração do exame¹¹. Os grupos dirigidos por Mazzon *et al*¹², Zayed *et al*¹³ e Fonseca *et al*¹⁴ demonstraram maior percepção de dor após procedimentos mais longos^{12,13,14}. Já os grupos de Schettini *et al*¹⁵, Zullo *et al*¹⁶ e Wong *et al*¹⁷ não encontraram qualquer relação, em concordância com os dados obtidos nesta pesquisa^{15,16,17}.

Além disso, encontramos dados que sugerem correlação entre a idade da paciente e a dor após 5 minutos, tanto no grupo controle quanto no grupo experimental, sendo a dor menor para as pacientes de maior idade¹⁸. Nossos resultados contrapõem estudos anteriores que demonstram que, fatores como a pós-menopausa não implicam em diferença no grau de dor¹¹.

Parte dos resultados encontrados neste estudo já haviam sido evidenciados na literatura. Contudo, não foram identificados estudos que avaliassem a dor referida durante ou após a histeroscopia mediante administração do AINE trometamol cetorolaco, sendo este o propósito deste estudo. Dessa forma, os resultados dessa pesquisa sugerem que uso do trometamol cetorolaco apresenta efeito semelhante aos AINES já estudados no contexto da histeroscopia ambulatorial⁵.

Considerando que a dor é tida como o quinto sinal vital e seu tratamento é considerado um direito humano fundamental, este estudo se torna válido para prática por buscar alternativas para seu manejo^{4,19}. Ressalta-se que a literatura evidencia a dor como principal fator limitante da histeroscopia ambulatorial, o que demonstra a necessidade de uma maior elucidação a respeito do tema.

As principais limitações encontradas na realização da pesquisa incluem o viés de informação na coleta dos dados relativos às idades, pois houve perda deste dado de 69 pacientes. É importante ressaltar que essa perda não comprometeu a análise do desfecho

primário da pesquisa. Além disso, destaca-se a impossibilidade de aplicação do mascaramento duplo (duplo-cego) durante a execução desta pesquisa. Foi realizado unicegamento^{20,21}, em que apenas as pacientes desconheciam a medicação administrada. Outra limitação do estudo foi o número amostral pequeno, o que pode ter ocasionado negligenciamento do real efeito dos medicamentos administrados nos grupos experimental e controle²².

De acordo com estudos recentes, a inexperiência do profissional responsável pela realização do exame está relacionada à maior percepção de dor sentida pelas pacientes^{4,12}. Por esta se tratar de uma pesquisa realizada durante pós-graduação, a percepção de dor das pacientes pode ter sido influenciada pelo desempenho de cada discente ao longo do curso, o que é tido como viés de aprendizado, sendo esta outra limitação deste estudo²³.

CONCLUSÃO

A presente pesquisa não demonstra dados estatisticamente significativos com relação à diminuição da dor referida sob administração de Toragesic® quando comparado ao Buscopan®. Dessa forma, novos estudos são necessários para melhor elucidação do tema.

REFERÊNCIAS

- Martinez JE, et al. Análise da aplicabilidade de três instrumentos de avaliação de dor em distintas unidades de atendimento: ambulatório, enfermagem e urgência. *Rev Bras Reumatol*. 2011; 51(4): 304-308.
- Triola, Mario F. Elementary statistics. Reading, MA: Pearson/Addison-Wesley, 10ª ed., 2006. Acesso em: 07 mai. 2020.
- Nedel, Wagner Luis; Silveira, Fernando da. Os diferentes delineamentos de pesquisa e suas particularidades na terapia intensiva. *Rev. bras. ter. intensiva*. 2016; 28(3):256-260.
- Pegoraro A, Santos ME, Takamori JT, Carvalho WA, Oliveira R, Barbosa CP, et al. Prevalência e intensidade da dor na histeroscopia diagnóstica em mulheres atendidas em uma clínica de infertilidade: análise de 489 casos. *Einstein (São Paulo)*. 2020; 18: eAO4916
- Ahmad G, et al. Pain relief for outpatient hysteroscopy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 10. Art. No.: CD007710. DOI: 10.1002/14651858.
- Toragesic® - trometamol cetorolaco. EMS Sigma Pharma Ltda. Comprimido sublingual – 10 mg Solução oral - 20 mg/mL- Bula completa: Poupa fármaco.
- BUSCOPAN® (butilbrometo de escopolamina) Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda. Drágeas 10mg.
- Hadadian S, Masoumeh F. Assessing the Efficacy of Vaginal Hyoscine Butyl Bromide on Cervical Ripening prior to Intrauterine Procedures: A Double-Blinded Clinical Trial. *International Journal of Reproductive Biomedicine*. 2016; 709–712.
- Linda DB. Overview of hysteroscopy. Up to date. 2019. Disponível em < <http://www.uptodate.com/online>>.
- Best practice in outpatient hysteroscopy. Green-top Guideline No.59, 2011. Acesso em: 15 jan. 2020.
- Pinto, Ana Patrícia et al. Percepção da dor em histeroscopia no consultório. *Acta Obstet Gynecol Port*. 2016;10 (4):286-291.
- Mazzon I, Favilzilli A, Grasso M, Horvath S, Bini V, Di Renzo GC, Gerli S. Pain in diagnostic hysteroscopy: a multivariate analysis after a randomized, controlled trial. *Fertil Steril*. 2014;102(5):1398-1403.
- Zayed SM, Elsetohy KA, Zayed M, Fouda U. Factors affecting pain experienced during office hysteroscopy. *Middle East Fertility Society Journal* 2015; 20(3): 154-158.
- De Freitas Fonseca M, Sessa FV, Resende JA Jr, Guerra CG, Andrade CM Jr, Crispi CP. Identifying predictors of unacceptable pain at office hysteroscopy. *J Minim Invasive Gynecol*. 2014;21(4):586-591.
- De Carvalho Schettini JA, Ramos de Amorim MM, Ribeiro Costa AA, Albuquerque Neto LC. Pain evaluation in outpatients undergoing diagnostic anesthesia-free hysteroscopy in a teaching hospital: a cohort study. *J Minim Invasive Gynecol*. 2007;14(6):729-735.
- Zullo F, Pellicano M, Stigliano CM, Di Carlo C, Fabrizio A, Nappi C. Topical anesthesia for office hysteroscopy. A prospective, randomized study comparing two modalities. *J Reprod Med*. 1999;44(10):865-869.
- Wong AY, Wong K, Tang LC. Stepwise pain score analysis of the effect of local lignocaine on outpatient hysteroscopy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Fertil Steril*. 2000;73(6):1234-1237.
- Pierandrea de Laco, M.D. et al. Acceptability and pain of outpatient hysteroscopy. Department of Obstetrics and Gynecology, S. Orsola Hospital, University of Bologna, Bologna, Italy, 2006.
- Teran alonso MJ, De Santiago J, Usandizaga R, Zapardiel et al. Evaluation of pain in office hysteroscopy with prior analgesic medication: a prospective randomized study. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 2014; (178): 123-127.
- Vasconcelos B. O cegamento na pesquisa científica. *Rev. cir. traumatol. buco-maxilo-fac*. 2016; 16(1).
- Odgaard-Jensen J, et al. Randomisation to protect against selection bias in healthcare trials. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 4. Art. No.: MR000012.
- Rodrigues C, et al. Importance of using basic statistics adequately in clinical research. *Rev Bras Anestesiol*. 2017;67(6):619-625.
- Angioli R, De Cicco Nardone C, Plotti F, et al. Use of music to reduce anxiety during office hysteroscopy: prospective randomized trial. *J Minim Invasive Gynecol* 2014; 21(3):454-9.