**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

STAEL PORTO LEITE

**Analgesia para raspagem endometrial em mulheres
com subfertilidade: ensaio clínico controlado com
alocação aleatória das participantes**

**RIBEIRÃO PRETO
2017**

STAEL PORTO ELITE

**Analgesia para raspagem endometrial em mulheres
com subfertilidade: ensaio clínico controlado com
alocação aleatória das participantes**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
para obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração: Ginecologia e
Obstetrícia.

**Orientador: Prof. Dr. Wellington de
Paula Martins**

RIBEIRÃO PRETO

2017

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

FICHA CATALOGRÁFICA

Leite, Stael Porto

Analgesia para raspagem endometrial em mulheres com subfertilidade: ensaio clínico controlado com alocação aleatória das participantes. Stael Porto Leite / Orientador: Prof. Dr. Wellington de Paula Martins. Ribeirão Preto, 2017.

58p.: 14il.; 30 cm

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de Concentração: Ginecologia e Obstetrícia.

1. Injúria endometrial. 2. Infertilidade. 3. Dor. 4. Ibuprofeno. 5. Lorazepan. 6. Técnicas de reprodução assistida. 7. Estimulação ovariana.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Aluno: Stael Porto Leite

Título: Analgesia para raspagem endometrial em mulheres com subfertilidade: ensaio clínico controlado com alocação aleatória das participantes.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
para obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração: Ginecologia e
Obstetrícia.

Aprovado em: ____/____/____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Dedicatória

Primeiro a Deus, por me amparar, guiar e retornar aos caminhos por ele a mim legados.

Aos meus pais, Francisco Alves Leite e Maria Antônia Porto Leite, por me trazerem à vida, oferecendo o alicerce adequado para minha formação como pessoa e profissional. Por me ensinarem como conquistar ideais através da perseverança, disciplina e do otimismo.

Ao meu esposo, Evandro Luis Tronco, presença constante em minha vida, companheiro e cúmplice, obrigada pelo apoio e paciência!

Aos meus filhos Lorenzo Porto Leite Tronco e Túllio Porto Leite Tronco, pelo exercício da paciência e demonstração de amor incondicional.

À minha irmã Perla Porto Leite, que nunca deixou de me incentivar com sua certeza em um futuro melhor, construído sob o esforço de muito trabalho.

À minha avó, Geralda Alves Porto, exemplo de alicerce, fé e coragem.

Ao meu tio, Prof. Dr. Antônio Sebastião Porto, meu espelho, profissional, fraterno e acadêmico.

Aos meus irmãos, Franz Porto Leite e Germano Porto Leite, cada qual ao seu tempo e lugar. Obrigada pelo respeito, carinho e pela admiração pelos meus ideais.

A você meu irmão, Cristian Porto Leite, e também aos outros anjos que me acolhem dentro das lembranças. Obrigada por ter-me presenteado com nosso breve tempo de convivência.

Agradecimentos

Ao meu orientador Prof. Dr. Wellington de Paula Martins, por ter me acolhido como amigo e professor, com paciência e atitudes firmes que competem a um brilhante mentor. Obrigada pela confiança, depositada em mim e em meu trabalho. À sua esposa Carolina Nastri, por ser parte atuante na estruturação desta pesquisa.

A minha família, por tanto amor, confiança e paciência.

Aos meus pais, por serem exemplos de perseverança e perdão sempre.

Aos amigos dispersos ao tempo, por compor os pontos de minhas lembranças fortalecedoras.

Aos mestres, participantes em minha formação profissional e pessoal. Obrigada pela confiança depositada e estímulo sempre.

Aos amigos de profissão e companheiros desta jornada, obrigada por sua presença e compreensão.

A todos que participei de sua formação, alunos da graduação e residência médica. Obrigada por serem meu estímulo constante.

Aos amigos da pós-graduação, de todos os tempos. Obrigada pelo companheirismo e incentivo ao aprendizado.

Agradeço em profundo respeito ao Prof. Dr. Luiz Maçao Sakamoto (in memoriam), Farmacêutico Bioquímico, responsável pela manipulação dos medicamentos e confecção dos envelopes numerados para a randomização dos medicamentos utilizados nesta pesquisa, junto à Farmácia de Manipulação do HCFMRP-USP. Que outros continuem seu legado!

Agradeço também à farmacêutica bioquímica da farmácia de manipulação do HCFMRP-USP, Marlene Minaco Hottori, por dar continuidade ao trabalho iniciado pelo Prof. Dr. Luiz Maçao Sakamoto, com carinho e presteza.

A toda Equipe do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia de minha amada FMRP-USP. Obrigada pelo companheirismo em todos esses anos de formação e trabalho. Fazer parte deste serviço é essencial a minha vida profissional e pessoal.

A toda a Equipe do Setor de Reprodução Humana. Obrigada pela confiança, pela paciência e convivência de tantos anos. É um prazer imenso fazer parte desta equipe desde o início. Hoje ainda agregando boas pessoas.

Epígrafe

“Aprender é a única coisa de que a mente nunca se cansa, nunca tem medo e nunca se arrepende.”

(Leonardo da Vinci)

Resumo

LEITE, S. P. **Analgesia para raspagem endometrial em mulheres com subfertilidade: ensaio clínico controlado com alocação aleatória das participantes.** 2017. 58f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.

Objetivo: Avaliar se o uso de Ibuprofeno associado a lorazepam, ou isoladamente, reduz a dor máxima associada à raspagem endometrial. Adicionalmente, analisou-se se reduz a dor logo após o procedimento e a rejeição a um novo procedimento.

Material e Métodos: Estudo controlado, duplo-cego, com alocação aleatória de mulheres em três grupos paralelos, na proporção de 1:1:1. Foram convidadas a participar desta pesquisa mulheres com idade ≥ 18 anos em tratamento para infertilidade no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo e que realizaram raspagem endometrial para aumentar as chances de gravidez. Foram incluídas 150 mulheres. As mulheres de todos os grupos receberam dois comprimidos: um grupo recebeu Ibuprofeno 600 mg + Lorazepam 1mg (I+L); outro grupo, Ibuprofeno 600 mg + placebo (I+P); e o último grupo recebeu dois placebos (P+P). A injúria endometrial foi realizada aproximadamente uma hora após essas intervenções. O principal parâmetro avaliado foi a dor máxima durante o procedimento, mensurado por meio de uma escala visual analógica (EVA) de 100 mm e outra escala verbal numérica (EVN) de 11 pontos (0 a 10). Os desfechos secundários foram a dor logo após o procedimento aplicando EVA e EVN e a aceitação de um novo procedimento avaliado por uma escala de *Likert* de cinco pontos sobre a afirmação “Eu repetiria este procedimento”. Os valores obtidos entre os grupos foram comparados por meio de ANOVA e *Kruskal-Wallis* e por χ^2 . **Resultados:** Cento e cinquenta mulheres aceitaram participar do estudo, sendo randomizadas 50 em cada grupo. Essas mulheres receberam a intervenção proposta (I+L, I+P ou P+P) e foram submetidas à injúria endometrial, aproximadamente uma hora após a administração da intervenção. Não se observou diferença significativa entre os grupos na dor máxima durante o procedimento, mensurada por EVA, EVN, ou pela média entre essas medidas EVA/EVN. Também não se verificou diferença significativa entre os grupos na dor mensurada logo após o procedimento ou na aceitação de um novo procedimento. **Conclusões:** Durante o procedimento de injúria endometrial não houve diferença na quantificação da dor entre os grupos estudados. O uso de Ibuprofeno isolado ou associado ao Lorazepam não foi eficaz em reduzir o nível da dor ou mudar a aceitação do procedimento, quando comparado com placebo.

Palavras-chave: Injúria endometrial. Infertilidade. Dor. Ibuprofeno. Lorazepam. Técnicas de reprodução assistida. Estimulação ovariana.

Abstract

LEITE, S. P. **Analgesia for endometrial scratching in women with subfertility: a randomized controlled clinical trial.** 2017. 58f. Thesis (Doctoral). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, 2017.

Objectives: To assess whether the use of Ibuprofen associated with lorazepam or alone reduces the maximum pain associated with endometrial scraping. Additionally, we will evaluate if it reduces pain soon after the procedure and the rejection to a new procedure. **Materials and Methods:** A double-blind controlled study with random allocation of women in three parallel groups, at a ratio of 1: 1: 1. Women who were ≥ 18 years old who underwent infertility treatment at HC-FMRP-USP and who underwent endometrial scaling to increase their chances of pregnancy were invited to participate in this study. 150 women were included in the study. Women of all groups received two tablets: one group received Ibuprofen 600 mg + lorazepam 1mg (I + L); the other group ibuprofen 600 mg + placebo (I + P); and the last group received two 2 placebos (P + P). The endometrial injury was performed approximately one hour after the use of these interventions. The main parameter evaluated was the maximum pain during the procedure, measured by a visual analogue scale (EVA) of 100 mm and a numerical verbal scale (EVN) of 11 points (0 to 10). Secondary outcomes were pain right after the procedure using EVA and EVN and acceptance of a new procedure rated by a 5-point Likert scale on the statement "I would repeat this procedure." The values obtained between the groups were compared by ANOVA and Kruskal-Wallis and by χ^2 . **Results:** One hundred and fifty women accepted to participate in the study, and 50 women in each group were randomized. These women received the proposed intervention (I + L, I + P or P + P) and were submitted to endometrial injury approximately one hour after the intervention. There was no significant difference between the groups in the maximum pain during the procedure measured by VAS, EVN, or by the mean between these VAS/EVN measures. We also did not observe a significant difference between the groups in the pain measured immediately after the procedure or in the acceptance of a new procedure. **Conclusions:** During the endometrial injury procedure, no difference was observed in the quantification of pain between the groups studied. Use of ibuprofen alone or in combination with lorazepam was not effective in reducing the level of pain or changing the acceptability of the procedure when compared to placebo.

Key words: Endometrial injury. Infertility. Pain. Ibuprofen. Lorazepam. Assisted reproductive techniques. Ovarian stimulation.

Lista de Figuras

Figura 1 -	Sensibilização dos neurônios periféricos à injúria tecidual	25
Figura 2 -	Sistema noceptivo e percepção de dor	26
Figura 3 -	Sistema de supressão da dor	26
Figura 4 -	Gráfico <i>dotplot</i> , distribuição de pontos referentes à idade entre linhas horizontais, representantes da média e do desvio padrão	37
Figura 5 -	Gráfico <i>dotplot</i> , distribuição dos pontos referentes ao peso entre linhas horizontais, representantes da média e do desvio padrão	37
Figura 6 -	Gráfico <i>dotplot</i> , distribuição dos pontos referentes à altura (cm), entre linhas horizontais, representantes da média e do desvio padrão	38
Figura 7 -	Gráfico <i>dotplot</i> , distribuição de pontos referentes ao IMC (Kg/m ²), entre linhas horizontais, representantes da média e do desvio padrão	38
Figura 8 -	Gráfico <i>dotplot</i> da distribuição dos pontos da dor máxima EVA entre linhas horizontais, representativas da mediana e dos percentis 25 e 75	40
Figura 9 -	Gráfico <i>dotplot</i> da distribuição dos pontos da dor máxima EVA entre linhas horizontais, representativas da mediana e dos percentis 25 e 75	40
Figura 10 -	Gráfico <i>dotplot</i> da média entre dor máxima EVA e dor máxima EVN, com distribuição dos pontos entre linhas horizontais, representativas da mediana e dos percentis 25 e 75	41
Figura 11 -	Gráfico <i>dotplot</i> da distribuição dos pontos da dor EVA relatada após cinco minutos do final do procedimento, entre linhas horizontais, representativas da mediana e dos percentis 25 e 75	43
Figura 12 -	Gráfico <i>dotplot</i> da distribuição dos pontos da dor EVN relatada após cinco minutos, entre linhas horizontais, representativas da mediana e dos percentis 25 e 75.....	43
Figura 13 -	Gráfico <i>dotplot</i> com distribuição dos pontos da média de dor EVA e EVN após cinco minutos, entre linhas horizontais, representativas da mediana e dos percentis 25 e 75	44
Figura 14 -	Gráfico <i>dotplot</i> com distribuição dos pontos da resposta concordante em repetir o procedimento, entre linhas horizontais, representativas da mediana e dos percentis 25 e 75	44

Lista de Tabelas

Tabela 1 -	Definição para anestesia geral e do nível analgesia/sedação	25
Tabela 2 -	Características sociodemográficas dos grupos de estudo.....	36
Tabela 3 -	Distribuição dos valores encontrados nos desfechos primário e secundário, entre os grupos estudados.....	39
Tabela 4 -	Distribuição dos valores encontrados no desfecho secundário: dor após cinco minutos do procedimento	41
Tabela 5 -	Análise da concordância em repetir o procedimento nos grupos	42

Lista de Siglas e Abreviaturas

AA-	Ácido araquidônico
AINE-	Anti-inflamatório não esteroide
ASA-	<i>American Society of Anesthesiology</i>
COX-	Ciclo-oxigenase
DST-	Doença sexualmente transmissível
EO-	Estimulação ovariana
ESCA-	Esterilidade sem causa aparente
EVA-	Escala visual analógica
EVN-	Escala verbal numérica
FIV-	Fertilização <i>in vitro</i>
FRI-	Falha repetida de implantação
GABA-	Ácido-gama-amino-butírico
GABA-A-	Receptor A do ácido-gama-amino-butírico
HCFMRP-USP-	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
HIV-	<i>Human immunodeficiency virus.</i>
IO-	Indução ovulatória
IUI-	Inseminação intrauterina Paulo
ICSI-	Injeção intracitoplasmática de espermatozoide
PG-	Prostaglandina
SD-	Desvio padrão
TCLE-	Termo de Consentimento Livre e Escalrecido
TRA-	Técnicas de reprodução assistida

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	18
1.1. Infertilidade	19
1.2. Importância da receptividade endometrial e implantação	20
1.3. Injúria endometrial	21
1.4. Efeitos adversos	21
1.5. Mecanismos d dor e injúria	22
1.6. Importância da redução da dor para injúria	23
1.6.1. Anti-inflamatórios não esteroidais (AINE)	23
1.6.2. Benzodiazepínicos.....	24
1.7. Validade do uso da escala analógica de dor: escala verbal analógica/numérica de dor e escala likert para avaliar a rejeição a novo tratamento	27
2. OBJETIVOS.....	28
3. MATERIAL E MÉTODOS	30
3.1. Desenho do estudo	31
3.2. Participantes	31
3.3. Intervenções	31
3.4. Caracterização das pacientes	32
3.5. Desfechos estudados.....	32
3.5.1. Desfecho primário.....	32
3.5.2. Desfechos secundários	32
3.6. Dimensionamento amostral.....	33
3.7. Randomização	33
3.8. Mascaramento (<i>blinding</i>)	34
3.9. Métodos estatísticos.....	34
3.10. Aspectos estatísticos.....	34
4. RESULTADOS.....	35
4.1. Desfecho pçimário	39
4.2. Desfecho secundário.....	41
5. DISCUSSÃO	45
5.1. Principais resultados	46
5.2. Limitações deste estudo.....	46
5.3. Comparação com outros estudos.....	47
6. CONCLUSÕES.....	49
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51

1- Introdução

1.1 Infertilidade

Subfertilidade/infertilidade são termos equivalentes (1,2). Sinalizam dificuldade acima da encontrada pela maioria dos casais para engravidar, uma condição comum que atinge entre 7% e 15% dos casais em idade reprodutiva (3-5). As causas mais comuns de subfertilidade são: fatores de origem masculina (30%), desordens ovulatórias (25%), dano tubário (20%), alterações uterinas ou peritoneais (10%); sendo que em cerca de 40% dos casos podem ser encontradas alterações, tanto no homem quanto na mulher, enquanto que em aproximadamente 25% dos casos não é possível identificar uma causa específica para a dificuldade de engravidar (ESCA - Esterilidade sem causa aparente) (6).

Havendo permeabilidade tubária e aceitável qualidade seminal, é possível engravidar espontaneamente. Cinquenta por cento desses casais engravidam em três anos (7), utilizando técnicas de reprodução assistida (TRA), ou não; indução ovulatória (IO) para coito programado e/ou inseminação intrauterina (IUI) (8-10). Desses, 15% buscam TRA envolvendo estimulação ovariana e transferência embrionária ou de gametas intrauterinas, fertilização *in vitro* (FIV) e injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) (8).

Situações especiais também necessitam da assistência reprodutiva, IUI ou TRA: indivíduos portadores de infecção viral (HIV, hepatite C, hepatite B), que não desejam manter relações sexuais desprotegidas (risco de DST), casais com pessoas do mesmo sexo, mulher desejosa de conceber de forma independente, pessoas com necessidades especiais que impeçam relações vaginais, casos de doenças ligadas ao sexo, preservação de fertilidade (tratamentos quimioterapia ou radioterápico) e transplante entre irmãos (2).

Todos os tratamentos envolvem repetidas tentativas. A exemplificar, o Centro de Reprodução Humana do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP-USP) permite aos casais seis ciclos de IUI, dependendo da idade da paciente, associação de fatores, condições financeiras, ansiedade do casal, tempo e causa de infertilidade. Para tratamentos com TRA são permitidos três ciclos.

Os tratamentos são psico-afetivamente desgastantes e financeiramente dispendiosos. Os casais experimentam grandes angústias (11-13). Vinte e três por cento interrompem o tratamento prematuramente devido a carga ansiogênica (14), 1/3 não engravidam (15) e outros não se adaptam à não maternidade (16-18). As chances de sucesso são baixas: 30-40% de gravidez clínica e 20-30% de nascidos vivos por ciclo iniciado (19,20). A chave do sucesso está diretamente relacionada ao adequado processo implantacional, à qualidade embrionária e receptividade endometrial (21,22).

1.2 Importância da receptividade endometrial e implantação

O endométrio é receptivo ao embrião na fase lútea (19º ao 23º dia do ciclo menstrual, janela de implantação ou início da descidualização) (7).

A implantação embrionária bem-sucedida depende da qualidade do blastocisto, da receptividade endometrial e sua sincronização com a embriogênese. O estrogênio e progesterona regem as etapas do processo (aposição, adesão e invasão), mediadas por ação enzimática das células do endométrio e blastocisto. Esse mecanismo é pouco elucidado (23-26). Ocorrem modificações celulares estromais endometriais, glandulares, vasculares e do sistema imunológico (7), reguladoras da expressão molecular inflamatória (27) e facilitadoras da implantação. Acredita-se que a receptividade endometrial inadequada é responsável por dois terços das transferências embrionárias mal sucedidas (28).

São consideradas falhas repetidas de implantação (FRI) a ausência de gravidez clínica após três ciclos de TRA com transferência embrionária a fresco (ao mesmo ciclo do tratamento) ou congelado, com taxa acumulativa de transferências de ao menos quatro embriões em mulheres abaixo 40 anos de idade (29,30). Apenas 32% das transferências a fresco resultam em gravidez clínica, mesmo que elevadas as taxas de fertilização em cultivo embrionário (2). Dados recentes reforçam que a implantação ainda é um passo limitante ao sucesso das TRA (31), associando diretamente a FRI à inadequada função endometrial, aos fatores ansiogênicos (28) e ao desejo de não engravidar (13).

1.3 Injúria endometrial

“Lesão intencional”, intervenção na cavidade endometrial, descrita há mais de uma década por Barash, em TRA, impactando melhores taxas de implantação, gravidez clínica e nascidos vivos (25). Mostra-se promissora, particularmente para FRI (21,32-34). Estudos recentes trazem resultados sobre injúria, receptividade endometrial (35,36) e seus benefícios (37-42). O trauma mecânico desencadeia mudanças endometriais induzidas por citocinas, favoráveis à implantação e descidualização (41). As taxas de implantação são menores em ciclos de EO do que em ciclos naturais, ou ciclos de doação oocitária. A cicatrização pós-injúria parece reduzir a velocidade da preparação endometrial adequando-o para a transferência embrionária nesses ciclos de EO (42).

A “Pipelle” é utilizada para instrumentação da cavidade na maioria dos estudos, com ou sem orientação ultrassonográfica (42). Através do canal endocervical se transpõe o orifício interno do colo uterino até o fundo da cavidade endometrial e processa-se o vácuo, iniciando movimentos rotacionais (360°). Desliza-a do fundo até o orifício interno do colo, sem retirá-la; percorre pontos da cavidade, em média, por 30 segundos, e então é retirada. A sucção gera pequenas amostras de tecido de pontos endometriais ocasionando a “injúria/lesão” endometrial (38).

Existe heterogeneidade quanto ao método, à duração, frequência e repetição do procedimento (43), inclusive em qual fase realizar: lútea (43,44), folicular do ciclo anterior (39,42), ou no mesmo ciclo de EO (37,42).

Hoje, a injúria é vista de forma benéfica, sendo mais uma intervenção empregada em clínicas em todo o mundo (37,38,44,45), particularmente em casos classificados como FRI (21,37), mas também para procedimentos de baixa complexidade como IO, coito programado e IUI (7).

1.4 Efeitos adversos

Fibras nervosas têm expressão na camada funcional do endométrio e podem contribuir para o estímulo doloroso durante a manipulação da cavidade (46). Estudos

atuais, revisionais, já publicados ou em andamento, associam injúria endometrial à dor como efeito adverso (37,47-49), e suas consequências, inclusive o reflexo vasovagal (40). A dor ocasiona recusa por parte das pacientes em repetir o procedimento, a despeito do potencial benéfico: chance de gravidez. Nastri et al. (37), em 2015, desenvolveram um estudo relacionando dor à injúria, porém sem evidências de qualidade. Desse modo, parece importante identificar formas que minimizem a dor da injúria.

1.5 Mecanismo de dor e injúria

A lesão tissular, injúria, desencadeia uma reação inflamatória, biologicamente adaptativa, facilitando o reparo tecidual. Rompendo a parede celular libera-se a ação dos mediadores químicos e estimuladores de fibras sensoriais e simpáticas. Há vasodilatação e extravasamento de proteínas plasmáticas e células inflamatórias. Os mastócitos, macrófagos, linfócitos e plaquetas se agrupam a mediadores inflamatórios, hidrogênio, norepinefrina, bradicinina, histamina, potássio, citocinas, serotonina, fator de crescimento neural, óxido nítrico e produtos das vias ciclo-oxigenase, lipo-oxigenase, ácido araquidônico (AA) (leucotrienos, prostaglandinas e tromboxane (50) (Figura 1). Este “composto sensibilizador” despolariza a membrana neuronal gerando impulsos elétricos conduzidos por fibras de alto limiar, “C” e “A δ ” (Delta) ao corno posterior da medula espinhal. A transmissão continua até o tronco encefálico gerando respostas neurovegetativas e de estruturação espacial da dor. No córtex encefálico é processada a percepção dolorosa, e no sistema límbico é interpretada como uma sensação sofrível e desconfortável (51) (Figura 2).

Os estímulos dolorosos, emocionais ou cognitivos, aumentam a síntese de neurotransmissores serotoninérgicos, de encefalina (morfina endógena) e serotoninas (opiáceos endógenos) no sistema nervoso central. Projetados na substância cinzenta da medula espinhal e das estruturas encefálicas, inibem o sistema nociceptivo, neutralizando a dor (52) (Figura 3).

1.6 Importância da redução da dor para a injúria

A dor aguda é resultado do trauma a um tecido, desencadeando manifestações inflamatórias. Torna-se fundamental conhecer o manejo das substâncias moduladoras desses fatores inflamatórios para controle da dor.

A biópsia endometrial é um procedimento ambulatorial simples, barato e seguro, inicialmente indicada para diagnóstico em casos de sangramento vaginal na pós-menopausa (53,54) e não requer intervenção anestésica como a curetagem uterina (38).

A percepção a dor em procedimentos ginecológicos se origina na manipulação do colo e/ou corpo uterino, principalmente ao transpor o orifício interno do colo. Acentua-se ao pinçar o colo com “pozzi” para fixação e/ou tração (55-57), atenua-se durante o fluxo menstrual, pois o colo dilatado facilita a instrumentação, reduzindo o número de tentativas (38).

As diretrizes da “Sociedade Americana de Anestesiologia” (ASA) permite ao clínico oferecer a seus pacientes os benefícios da sedação e analgesia durante procedimentos desagradáveis, aliviando a ansiedade, o desconforto ou a dor, minimizando os riscos associados; sendo utilizada a anestesia local isolada ou associada a medicamentos orais e/ou intramusculares. Pacientes ambulatoriais são classificadas em categorias I ou II, para risco anestésico; consideradas saudáveis ou com problemas médicos leves e pontuais (58,59) (Tabela 1).

1.6.1 Anti-inflamatórios não esteroidais (AINE)

São considerados a principal ferramenta no tratamento da dor. O Ibuprofeno é amplamente utilizado nesse controle (60), em todo mundo, tanto em dor aguda como crônica (61). Seu principal mecanismo de ação ocorre por meio da inibição específica da ciclo-oxigenase (COX) e consequente redução da conversão do AA em prostaglandinas (PG). Atua periféricamente e no sistema nervoso central (62,63); reduz a atividade uterina e a dor ao inibir a COX em suas isoforma (COX-1 fisiológica e COX-2 inflamatória), impedindo a circulação de PG e, portanto, sua ação sensibilizadora para os nociceptores periféricos. As COX-1 e COX-2 estão

presentes na maioria dos tecidos. Há um provável tipo, COX-3, presente principalmente no córtex cerebral, que parece sofrer suas influências (56). Sua ação é dose/resposta limitada, e 1.200 mg/dia é a dose máxima recomendada para adultos (63). Essencialmente, os AINEs são convertidos em metabólitos inativos pelo fígado e são, predominantemente, excretados pela urina. Efeitos adversos associam-se ao seu uso crônico: sangramento de trato gastrointestinal superior por inibição da agregação plaquetária, lesão hepática e renal aguda e insuficiência cardíaca. No entanto, esses efeitos são reduzidos se usados em curto prazo (64).

Além do estímulo doloroso, a ansiedade prévia ao procedimento afeta a percepção dolorosa durante e após o procedimento. Altos níveis de ansiedade necessitam de maior quantidade de analgesia e, potencialmente, se beneficiariam do uso de ansiolíticos (65).

1.6.2 Benzodiazepínicos

Possuem efeitos amnésicos, anticonvulsivantes, sedativos, hipnóticos, ansiolíticos, mas não analgésicos diretos. Seu mecanismo de ação (hipnótica e ansiolítica) se processa no sistema inibitório de neurotransmissão, junto ao ácido-gama-amino-butírico (GABA), particularmente ao receptor GABA-A, abrindo os canais de cloro e, conseqüentemente, facilitando o influxo do *ânion* para dentro do neurônio, hiperpolarizando a célula e inibindo sua atividade (51).

O Lorazepam é um benzodiazepínico de ação intermediária, tem meia-vida de 12 a 40 horas. Alguns serviços utilizam 1 a 2 mg para ansiólise (54). Como efeitos adversos citam-se: fraqueza muscular, náuseas, vômitos, dores abdominais, articulares e torácicas, além de incontinência urinária e diarreia. Todos são tempo e dose dependente do uso da medicação (66).

Estudos recentes utilizam ansiolíticos associados a analgésico antes de procedimentos dolorosos (67,68), sendo o Lorazepam frequentemente utilizado com essa finalidade, inclusive associado ao Ibuprofeno (49,69).

Figura 1 - Sensibilização dos neurônios periféricos à injúria tecidual

Fonte: (Adaptado de Klaumann, Wouk, Sillas, 2008) (70).

Tabela 1 - Definição para anestesia geral e do nível analgesia/sedação

	Sedação mínima ansiolise	Sedação consciente moderada	Sedação profunda	Anestesia geral
Capacidade de resposta	Responsivo ao estímulo verbal	Responsivo ao estímulo intencional verbal ou tátil	Resposta após estimulação repetida ou dolorosa	Inconsciente. Não desperta mesmo ao estímulo doloroso
Via respiratória	Não afeta	Não requer intervenção	Não requer intervenção	Requer
Ventilação espontânea	Não afeta	Adequado	Eventualmente inadequado	Inadequado com frequência
Função cardíaca	Não afeta	Usualmente preservado	Usualmente preservado	Pode estar prejudicado

Fonte: <http://anesthesiology.pubs.asahq.org/pdfaccess.ashx?url=/data/journals/jasa/931219/>.

Figura 2 - Sistema noceptivo e percepção da dor

Fonte: (Adaptado de Recognition and alleviation of pain in laboratory animals) (71)

Figura 3 - Sistema de supressão da dor

Fonte: (Adaptado de Recognition and alleviation of pain in laboratory animals) (71)

1.7 Validade do uso da escala analógica de dor: escala verbal analógica/numérica de dor e escala de *Likert* para avaliar a rejeição a um novo tratamento.

A quantificação da dor é sempre dependente da interpretação pessoal do estímulo doloroso. No entanto, existem maneiras de padronizar e quantificar a dor, como os sistemas comparativos (72), constituídos por questionários e índices como a escala visual analógica (EVA) e a escala numérica verbal (EVN), formas simples e comprovadamente validadas. Ao escolher a EVA, uma linha de 10 cm é desenhada. Em uma extremidade está o ponto referente à ausência de dor e na outra, a referência à pior dor possível (73). Sua precisão melhora quando se associa outra escala, como a EVN. Nela, o sujeito classifica a dor em uma escala de 0-10, verbalmente (74).

Para procedimentos envolvendo biópsia endometrial, pacientes toleram a dor, classificam-na entre cinco e sete pontos em EVA. Valores acima de 6 sugerem a necessidade de alívio da dor (75-77).

Sabendo-se da reincidência de tratamentos com TRA; considerando, principalmente, as FRI, pretendeu-se, ainda, avaliar a rejeição a novo procedimento, por meio de uma escala de *Likert* de cinco pontos, método bastante utilizado para analisar a opinião pessoal, inclusive em relação à dor (78,79).

2. Objetivos

O objetivo principal deste estudo foi avaliar se o uso de Ibuprofeno associado com Lorazepan, ou isoladamente, pode reduzir a dor associada à raspagem endometrial e/ou à rejeição a um novo procedimento.

3. Material e Métodos

3.1 Desenho do estudo

Ensaio clínico randomizado, controlado, duplo-cego, com alocação aleatória dos sujeitos da pesquisa em três grupos paralelos, na proporção de 1:1:1.

3.2 Participantes

Foram convidadas a participar desta pesquisa mulheres com idade ≥ 18 anos em tratamento para infertilidade no HCFMRP-USP e que realizaram raspagem endometrial para aumentar as chances de gravidez. Foram consideradas elegíveis mulheres que não utilizaram AINE, benzodiazepínicos ou antidepressivos nas últimas 24 horas antes do procedimento, e aceitaram participar do estudo após leitura, explanação e assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

As mulheres inclusas foram alocadas aleatoriamente em três grupos. Não foram adotados critérios de exclusão, pois a intenção foi analisar todas as participantes alocadas a fim de respeitar o princípio da intenção de tratamento (ITT).

3.3 Intervenções

Após a alocação, cada paciente recebeu duas cápsulas e as ingeriu de imediato, com três a quatro copos de água. No grupo Ibuprofeno + Lorazepam (I+L), foram oferecidas uma cápsula contendo Ibuprofeno 600 mg e outra com Lorazepam 1 mg. No grupo Ibuprofeno, uma cápsula continha Ibuprofeno 600 mg e a outra placebo (I+P); e no grupo placebo as duas cápsulas eram de placebos (P+P). Todas as cápsulas tinham a mesma aparência. Entre uma e duas horas depois da ingestão das cápsulas, a participante foi levada à sala de exames, onde após trocar a roupa e ser posicionada (posição para exame ginecológica), iniciou-se o exame especular. A raspagem endometrial foi realizada com uma cânula de polipropileno (*pipelle de Cornier®*, Laboratoire C.C.D., Paris, França), que foi introduzida suavemente através do colo do útero, percorrendo a cavidade endometrial até ao fundo uterino, em média 6 a 7 cm. O pistão foi, então, puxado para trás até travar e criar uma pressão

negativa. Neste ponto, a cânula foi movimentada para frente e para trás, em amplitude de 3-4 cm, realizando movimentos de rotação de modo a incluir toda a cavidade uterina, durante aproximadamente 30 segundos. Após o término do procedimento, a paciente preencheu os formulários para estudo dos desfechos.

3.4 Caracterizações das pacientes

Os seguintes parâmetros foram avaliados no dia da alocação: idade, índice de massa corporal, número de ciclos de EO controlada e transferências realizadas previamente, número de gestações e partos prévios e escolaridade.

3.5 Desfechos estudados

Os desfechos foram avaliados logo após o procedimento, antes de a participante deixar a sala de exame.

3.5.1 Desfecho primário

Foi solicitado às participantes julgarem a dor máxima durante o procedimento pela EVA de 100 mm, sendo que na marca 0 mm está escrito “Nenhuma dor” e na marca 100 mm está escrito “Maior dor possível”. Pela escala verbal de dor, foi solicitado às participantes classificarem a dor máxima durante o procedimento numa escala de 0-10. Considerou-se a média do valor observado nas duas escalas como a dor máxima durante o procedimento.

3.5.2 Desfechos secundários

Foi solicitado às participantes julgarem a dor sentida no momento de responder ao questionário pela EVA de 100 mm, sendo que na marca 0 mm estava escrito “Nenhuma dor” e na marca 100 mm “Maior dor possível”; e pela escala verbal de dor, solicitou-se que as mesmas classificassem a dor no momento de responder ao questionário, em uma escala de 0-10. Considerou-se a média do valor observado nas duas escalas como a dor perceptível logo após o procedimento.

A rejeição à repetição do procedimento foi avaliada pela escala de *Likert* de cinco pontos com a seguinte afirmativa: “Eu repetiria este procedimento”. As participantes foram instruídas a marcar uma dessas cinco alternativas: (1) Concordo plenamente; (2) Concordo; (3) Não concordo nem discordo; (4) Discordo; (5) Discordo plenamente. O resultado dessa escolha foi transformado em escala numérica (de 1 a 5) e tratado como uma variável contínua: quanto maior o resultado, maior a rejeição a repetir o procedimento.

3.6 Dimensionamento amostral

Considerando o desvio padrão esperado para dor associada à raspagem endometrial medida por uma escala visual analógica sem o uso de analgesia ser de aproximadamente 2,5; considerado $p < 0,05$ como nível de significância estatística, seria necessário avaliar 50 participantes por grupo, para obter poder de 80% de identificar uma diferença de 1,4 pontos na escala de dor, considerada como mínima mudança clinicamente relevante para dor mensurada desta forma (79). Desta forma decidimos incluir um total de 150 mulheres, 50 por grupo.

3.7 Randomização

Geração da sequência aleatória: foi criada, por meio do site (random.org), uma tabela de correspondência aleatória entre os números 1-150, com 50 números para cada grupo.

Mecanismo de ocultação da alocação: Para cada número confeccionou-se um envelope opaco, lacrado e numerado contendo as duas cápsulas referentes ao grupo alocado. As pacientes incluídas receberam os números de 1 a 150 por ordem de entrada no estudo. Este número foi associado ao seu nome durante todo o estudo. No momento da inclusão, a participante recebeu um envelope com seu número para ingestão do medicamento.

Implementação: A manufatura das cápsulas e sua guarda em envelopes opacos foi realizada pela Farmácia do HCFMRP-USP. A geração da sequência de alocação, a guarda da tabela e a numeração dos envelopes foram realizadas por um pesquisador (CON), que não participou da alocação das participantes. Os demais

pesquisadores envolvidos na alocação, realizaram a intervenção e obtiveram os questionários e escalas (WPM e SPL) sem conhecimento do grupo para qual cada participante foi alocada. A alocação ocorreu no momento da inclusão da paciente no estudo, com ingestão do medicamento na sequência.

3.8 Mascaramento (*blinding*)

As participantes, os médicos assistentes e pesquisadores envolvidos na realização da raspagem endometrial, na obtenção dos questionários e da escala de dor não tiveram conhecimento da alocação até o término do estudo.

3.9 Métodos estatísticos

Foram realizadas comparações múltiplas para os dados amostrais paramétricas e não paramétricas. A ver testes adequados. Todas as variáveis contínuas foram sumarizadas através de mediana e intervalo interquartil. A variável rejeição à repetição do procedimento foi descrito através de frequências absolutas e relativas. As comparações entre os grupos de estudos para o desfecho EVA e EVN foram realizadas através de teste não paramétrico de *Kruskall Wallis* com um pós-teste de *Dunn*. O teste qui-quadrado foi utilizado para comparar proporções de respostas entre os grupos em relação à rejeição à repetição do procedimento.

3.10 Aspectos éticos

No Setor de Reprodução Humana do HCFMRP-USP, as mulheres são, atualmente, submetidas à raspagem endometrial sem a utilização de qualquer tipo de analgesia. Muitas dessas mulheres se queixam de dor após a realização do procedimento. Assim, foi proposto avaliar o efeito de dois esquemas de analgesia para essa situação. Todas as mulheres elegíveis foram convidadas a participar do estudo e assinaram o TCLE, que foi lido e esclarecido por um dos pesquisadores envolvidos na pesquisa. Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética do HCFMRP-USP.

4. Resultados

Cento e cinquenta pacientes aceitaram participar do estudo, sendo randomizadas em três grupos. Todas receberam a intervenção proposta (I+L, I+P ou P+P) e aproximadamente uma hora após esta intervenção, todas foram submetidas à injúria endometrial. Foram realizadas 150 injúrias endometriais de acordo com a indicação e o critério clínico (estar iniciando ciclo em tratamento com TRA). Foram obtidas 150 respostas dos questionários aplicados pela EVA (dor máxima durante o procedimento e dor após) e pela EVN (dor máxima durante o procedimento e dor após), assim como resposta ao questionário de *Likert* de cinco pontos sobre a afirmação “Eu repetiria este procedimento”. Os dados de todas as pacientes randomizadas foram inclusos na análise estatística.

A caracterização das participantes está descrita na Tabela 2. Apenas em relação à variável altura notou-se diferença no limite da significância estatística.

Tabela 2 - Características sociodemográficas dos grupos de estudo

	I+L	I+P	P+P	
Variável	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)	P-valor*
Idade	35,4 (4)	36,1 (3,8)	35,4 (4,2)	0,63
Peso	67,9 (11,1)	68 (10,3)	72,9 (12,9)	0,05
Altura	161,7 (6,2)	162 (7,4)	164,8 (6,3)	0,04
IMC	26 (4,2)	26 (4,4)	26,8 (4)	0,58
Escolaridade n (%)				0,38**
Fundamental	7 (14%)	5 (0,1%)	5 (1%)	
Medio	27 (54%)	24 (48%)	19 (38%)	
Superior	16 (32%)	21 (42%)	26 (52%)	

*P-valor referente a análise de variância; **P-valor referente ao teste qui-quadrado; I+L= (Ibuprofeno+Lorazepan); I+P= (Ibuprofeno+Placebo); P+P= (Placebo+Placebo).

Analisando os gráficos representativos da distribuição das características antropodemográficas das participantes, ficou clara sua distribuição homogênea, inclusive comparativamente entre os grupos (Figuras 4 a 7).

Figura 4 - Gráfico *dotplot*, distribuição dos pontos referentes à idade entre linhas horizontais, representativas da média e do desvio padrão.

Figura 5 - Gráfico *dotplot*, distribuição dos pontos referentes ao peso entre linhas horizontais, representativas da média e do desvio padrão

Figura 6 - Gráfico *dotplot*, distribuição dos pontos referentes à altura (cm), entre linhas horizontais, representativas da média e do desvio padrão

Figura 7 - Gráfico *dotplot*, distribuição dos pontos referentes ao IMC (Kg/m^2), entre linhas horizontais, representativas da média e do desvio padrão

4.1 Desfecho primário

A avaliação do desfecho primário está demonstrada na Tabela 3. Para a análise estatística da dor máxima e a média de dor máxima em todos os grupos de estudo, assim como a resposta das participantes na pesquisa de rejeição à repetição do procedimento, foi utilizado o teste não paramétrico de *Kruskal Wallis* (*p*-valor).

A variabilidade dos dados encontrados entre os grupos está representada na Tabela 3 e nas Figuras 8 a 10. Os valores encontrados para cada análise se concentraram sobre a mediana, se estendendo aos percentis 25 e 75. A diferença entre esses quartis (Q1 -Q3) representa a medida de variabilidade entre os valores encontrados nos desfechos primário e secundário nos grupos estudados.

Tabela 3 - Distribuição dos valores encontrados nos desfechos primário e secundário entre os grupos estudados

	I+L	I+P	P+P	
Variável	Mediana (Q1-Q3)	Mediana (Q1-Q3)	Mediana (Q1-Q3)	P-valor*
Dor máxima (EVA)	3,7 (1,3-6,0)	4,8 (2,8-6,6)	3,3 (1,2-5,9)	0,18
Dor máxima (EVN)	5,0 (2,0-7,0)	5,0 (3,0-7,0)	4,0 (2,0-7,0)	0,43
Dor máxima (Média)	4,2 (2,0-6,1)	5,0 (2,9-6,9)	3,9 (2,1-6,1)	0,33
Dor após 5 min (EVA)	0,3 (0,0-1,4)	0,7 (0,0-2,7)	1,1 (0,0-2,9)	0,09
Dor após 5 min (EVN)	0,0 (0,0-2,0)	0,5 (0,0-3,3)	1,0 (0,0-2,3)	0,17
Dor após 5 min (Média)	0,2 (0,0-1,7)	0,8 (0,0-2,9)	1,1 (0,0-2,8)	0,15
Repetir o procedimento	1,0 (1,0-1,0)	1,0 (1,0-2,0)	1,0 (1,0-1,0)	0,1

*P-valor referente ao teste não paramétrico de *Kruskal Wallis*; **EVA**= escala visual analógica; **EVN**= Escala verbal numérica; **(Q1-Q3)**= teste qui-quadrado.

Figura 8 - Gráfico *dotplot* da distribuição dos pontos da dor máxima EVA entre linhas horizontais, representativas da mediana e dos percentis 25 e 75

Figura 9 - Gráfico *dotplot* da distribuição dos pontos da dor máxima EVN, entre linhas horizontais, representativas da mediana e dos percentis 25 e 75

Figura 10 - Gráfico *dotplot* da média entre dor máxima EVA e dor máxima EVN, com distribuição dos pontos entre linhas horizontais, representativas da mediana e dos percentis 25 e 75

4.2 Desfecho secundário

A avaliação do desfecho secundário (quantificação da dor 5 minutos após o procedimento) está apresentada na Tabela 4. Notou-se que esses valores concentrados sobre a mediana se estenderam aos percentis 25 e 75. A diferença entre quartis (Q1 -Q3) representa a medida desta variabilidade.

Tabela 4 - Distribuição dos valores encontrados no desfecho secundário: dor após cinco minutos do procedimento

	I+L	I+P	P+P	
Variável	Mediana (Q1-Q3)	Mediana (Q1-Q3)	Mediana (Q1-Q3)	P-valor*
Dor após 5 min (EVA)	0,3 (0,0-1,4)	0,7 (0,0-2,7)	1,1 (0,0-2,9)	0,09
Dor após 5 min (EVN)	0,0 (0,0-2,0)	0,5 (0,0-3,3)	1,0 (0,0-2,3)	0,17
Dor após 5 min (Média)	0,2 (0,0-1,7)	0,8 (0,0-2,9)	1,1 (0,0-2,8)	0,15

*P-valor referente ao teste não paramétrico de *Kruskal Wallis*; **EVA**= Escala visual analógica; **EVN**= Escala verbal numérica; **(Q1-Q3)**= teste qui-quadrado.

A avaliação do desfecho secundário, rejeição em repetir o procedimento, está apresentada na Tabela 5. Agrupando-se os itens 1 e 2 da escala de *Likert* em relação à concordância em repetir o procedimento não se observou diferença estatística (p -valor=0,44) entre os grupos de estudo, sendo estes os itens de maior frequência, respostas 1 e 2.

Ao analisar os gráficos em *dotplot* para a medida da dor máxima pela EVA e EVN, cinco minutos após a finalização do procedimento e média entre elas, verificou-se que os limites de concordância foram mais estreitos e homogêneos, próximos de zero, ou seja, mínima dor possível (Figuras 11 a 14). Não houve diferença significativa na avaliação da dor, em relação aos grupos estudados, considerando o teste não paramétrico de *Kruskal Wallis*. Dessa forma, é possível inferir que as pacientes incluídas neste estudo repetiriam o procedimento, se clinicamente indicado para o tratamento.

Tabela 5 - Análise da concordância em repetir o procedimento nos grupos

	I+L	I+P	P+P	
Variável	n (%)	n (%)	n (%)	P-valor*
Repetir o procedimento (proporção de não 1-2)	1 (02%)	3 (06%)	1 (02%)	0,44
Repetir o procedimento				
Concordo plenamente	41 (82%)	34 (68%)	42 (84%)	0,45
Concordo	8 (16%)	13 (26%)	7 (14%)	
Não concordo nem discordo	1 (02%)	1 (02%)	0 (0%)	
Discordo	0 (0%)	2 (04%)	1 (02%)	
Descordo plenamente	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

*P-valor referente ao teste qui-quadrado.

Figura 11 - Gráfico *dotplot* da distribuição dos pontos da dor EVA, relatada após cinco minutos do final do procedimento, entre linhas horizontais, representativas da mediana e dos percentis 25 e 75

Figura 12 - Gráfico *dotplot* da distribuição dos pontos da dor EVN, relatada após cinco minutos, entre linhas horizontais, representativas da mediana e dos percentis 25 e 75

5. Discussão

5.1 Principais resultados

Analisando os resultados deste estudo verificou-se que as opções utilizadas para analgesia à injúria (raspagem) endometrial, apresentaram o mesmo padrão de resposta, tanto para os grupos dor máxima pela EVA ao Ibuprofeno administrado isoladamente (I+P) ou associado ao benzodiazepínico (I+L) como para o grupo que utilizou placebo (P+P), (3,7 vs 4,8 vs 3,3; $p=0,18$). Da mesma forma, para dor máxima pela EVN, o grupo Ibuprofeno isolado (I+P) apresentou valores estatisticamente próximos ao grupo associado a lorazepan (I+L) e placebo (P+P), (5 vs 5 vs 4; $p=0,43$). Dados confirmados ao se analisarem as médias, dor máxima EVA, EVN e placebo (5 vs 4,2 vs 3,9; $p=0,33$).

No segundo desfecho, a análise da dor cinco minutos após o procedimento, encontrou-se o mesmo comportamento nos três grupos, tanto em EVA (0,7 vs 0,3 vs 1,1; $p=0,09$) como em EVN (0,5 vs 0 vs 0,1 $P=0,17$), e também confirmada a análise das médias (0,8 vs 0,2 vs 1,1; $p=0,15$).

Os valores de dor nas escalas de quantificação EVA/EVN se concentraram abaixo de seis, podendo ser considerados valores moderados com referência às escalas de dor (81). Assim como a concordância em repetir o procedimento, em sendo clinicamente indicado, mostrou-se homogênea entre os grupos, com valores pela escala de *Likert*, item 1, concordo em repetir o procedimento ($p=0,1$).

Todos os desfechos analisados se mostraram com distribuição homogênea de suas variáveis nos limites entre quartis.

5.2 Limitações deste estudo

As limitações do estudo estão associadas à dificuldade em lidar com a dor em procedimentos ginecológicos ambulatoriais, pois ainda não se definiu um método de analgesia ou sedação, com adequado controle da dor considerada moderada e fugaz (49).

As avaliações envolveram apenas medicações de controle de dor por via sistêmica e de absorção gastroentérica, de acordo com a proposta de analgesia e

ansiólise; podendo, a seguir, avaliar a possibilidade de associação com anestésicos locais (absorção transdérmica) (82).

Outro ponto de fragilidade questionável é a necessidade de prévia discriminação quanto ao nível de ansiedade, pois algumas mulheres com FRI, procedimentos intrauterinos prévios, ou mesmo portadoras de informações prévias sobre a biópsia endometrial pela Internet, que pode trazer informações ansiogênicas maiores. Cabe também discriminar o número de gestações e tipos de partos, cirurgias de colo uterino prévias e procedimentos ambulatoriais que envolvam experiência em dor.

5.3 Comparação com outros estudos

Embora a avaliação da dor tenha um componente subjetivo, existe a preocupação de se criarem instrumentos para uniformizar o acompanhamento das pacientes com características algícas em procedimentos ginecológicos ambulatoriais (49). Assim como também há preocupação de minimizar a dor de pacientes em procedimento de raspagem endometrial em ciclos de TRA. Muitos outros pesquisadores se envolveram com estudos em analgesia para intervenções ambulatoriais em ginecologia como histeroscopia diagnóstica ambulatorial, biópsia do colo uterino, biópsia endometrial e inserção de dispositivo intraútero (49,53,54,83,84). Alguns, inclusive, levando em consideração o uso de anestésicos locais isolados (82,85-89), ou associados a outras intervenções (90).

No presente estudo, a avaliação de dor em escalas unidirecionais analógicas e numéricas revelou valores abaixo daqueles relacionados a moderado nível de dor, previamente aceito e validado (81). Isso demonstra que a dor é um efeito adverso presente na raspagem endometrial, cuja intensidade parece não ultrapassar valores em escalas de análise da dor, a partir dos quais seria considerada prejudicial (EVA sete a dez) (77), aceita como suportável.

Com relação à intensidade de dor na raspagem endometrial, realizada no início do ciclo menstrual, os achados deste estudo são compatíveis àqueles relatos em que parece não haver diferença quanto à intensidade de dor se a raspagem for realizada em outras fases do ciclo, como na fase lútea (48).

Também o período reprodutivo da vida da mulher influi na percepção da dor à manipulação da cavidade endometrial. Quando se empregou a Pipelle no período menopausal, a percepção de dor se intensificou. Isto corrobora a característica hipotrófica do endométrio, que também se processa no uso de métodos contraceptivos, em que a maior intensidade é perceptível (91,92).

No transcorrer do estudo não houve necessidade de instrumentação do colo com a pinça *Pozzi*, fator descrito por outros autores como desencadeante de dor, assim como o reflexo vaso-vagal (40,49,82). Independentemente de sua fisiopatologia, pode estar associado a componente doloroso, podendo acometer essas pacientes em tratamento com TRA, ao se submeterem ao procedimento de raspagem da cavidade endometrial; mas no presente estudo não se registrou este efeito colateral.

Vários são os estudos relacionando injúria endometrial a IUI, TRA e/ou FRI, porém poucos descrevem seus efeitos adversos (37,55). Já outros autores se referem à dor como suportável, porém não a quantificam (42). Em uma revisão de Lensen et (48), apenas um estudo definiu esta dor em escala visual 6/10 (SD=1,5). Os achados deste estudo atingiram valores em escalas EVA e EVN abaixo de 6 /10.

Assim, concluiu-se que a dor à injúria é aceitável na população em tratamento com TRA, não sendo necessária intervenção analgésica, à exceção de casos isolados, em que o Ibuprofeno e/ou os anestésicos locais (82) podem ser empregados.

6. Conclusões

Como conclusões deste estudo foi possível afirmar que o procedimento, injúria endometrial, ocasiona dor, porém logo após esse procedimento, a maioria das mulheres não percebe mais a dor.

Durante o procedimento de injúria endometrial não se observou diferença na quantificação da dor entre os grupos estudados. O uso de ibuprofeno isolado ou associado ao Lorazepam não foi eficaz para reduzir o nível de dor ou mudar a aceitação para este procedimento, quando comparado ao placebo.

Poucas mulheres se recusaram a repetir o procedimento, o que leva à conclusão de que esta intervenção não é efetiva para modificar a aceitação a um novo procedimento, caso seja clinicamente indicado.

Uma vez considerando a possibilidade do emprego da raspagem ao restante da população em tentativas de gestação (IO e IUI), além da população a ser submetida à TRA, devia-se identificar e testar outras intervenções para reduzir a dor relacionada ao procedimento, antes de ser empregada como prática clínica.

7. Referências Bibliográficas¹

---

¹Elaboradas de acordo com as Diretrizes para Apresentação de Dissertações e Teses da USP: Documento Eletrônico e Impresso - Parte IV (Vancouver) 3ª ed. São Paulo: SIBi/USP, 2016.

1. Zegers-Hochschild F, et al. The international glossary on infertility and fertility care, 2017. *Fertil Steril*. 2017;108(3):393-406.
2. Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. London, 2013.
3. Bushnik T, et al. Estimating the prevalence of infertility in Canada. *Hum Reprod*. 2012;27(3):738-46.
4. Gnoth C, et al. Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Hum Reprod*. 2005;20(5):1144-7.
5. Thoma ME, McLain AC, Louis JF, King RB, Trumble AC, Sundaram R, et al. Prevalence of infertility in the United States as estimated by the current duration approach and a traditional constructed approach. *Fertil Steril*. 2013;99(5):1324-31.
6. NICE. Fertility. Assessment and treatment for people with fertility problems. NICE clinical guideline 156.2013. Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14078/62769/62769.pdf>. Acessado em: 23/09/2017.
7. Lensen S, Sadler L, Farquhar C. Endometrial scratching for subfertility: everyone's doing it. *Hum Reprod*. 2016;31(6):1241-4.
8. Nastri CO, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology and prevention. *J Assist Reprod Genet*. 2010;27(2-3):121-8.
9. Hamilton JA, et al. Total motile sperm count: a better indicator for the severity of male factor infertility than the WHO sperm classification system. *Hum Reprod*. 2015;30(5):1110-21.
10. Moolenaar LM, et al. Cost-effectiveness of assisted conception for male subfertility. *Reprod Biomed online*. 2015;30(6):659-66.
11. Tuil WS, et al. Empowering patients undergoing in vitro fertilization by providing Internet access to medical data. *Fertil Steril*. 2007;88(2):361-8.
12. Verhaak CM, et al. Long-term psychological adjustment to IVF/ICSI treatment in women. *Hum Reprod*. 2007;22(1):305-8.
13. Gdanska P, et al. Anxiety and depression in women undergoing infertility treatment. *Ginekol Pol*. 2017;88(2):109-12.
14. Brandes M, et al. When and why do subfertile couples discontinue their fertility care? A longitudinal cohort study in a secondary care subfertility population. *Hum Reprod*. 2009;24(12):3127-35.

15. Pinborg A, et al. Prospective longitudinal cohort study on cumulative 5-year delivery and adoption rates among 1338 couples initiating infertility treatment. *Hum Reprod.* 2009;24(4):991-9.
16. Verhaak CM, et al. Women's emotional adjustment to IVF: a systematic review of 25 years of research. *Hum Reprod Update.* 2007;13(1):27-36.
17. Wischmann T, et al. A 10-year follow-up study of psychosocial factors affecting couples after infertility treatment. *Hum Reprod.* 2012;27(11):3226-32.
18. Gameiro S, et al. ESHRE guideline: routine psychosocial care in infertility and medically assisted reproduction-a guide for fertility staff. *Hum Reprod.* 2015;30(11):2476-85.
19. Gunby J, et al. Assisted reproductive technologies (ART) in Canada: 2007 results from the Canadian ART Register. *Fertil Steril.* 2011;95(2):542-7 e1-10.
20. Sunkara SK, et al. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles. *Hum Reprod.* 2011;26(7):1768-74.
21. Nastri CO, Teixeira DM, Martins WP. Endometrial injury in the menstrual cycle prior to assisted reproduction techniques to improve reproductive outcomes. *Gynecol Endocrinol.* 2013;29(5):401-2.
22. Edwards RG. Implantation, interception and contraception. *Hum Reprod.* 1994;9(6):985-95.
23. Edwards RG. Human implantation: the last barrier in assisted reproduction technologies? *Reprod Biomed Online.* 2006;13(6):887-904.
24. Lessey BA. Assessment of endometrial receptivity. *Fertil Steril.* 2011;96(3):522-9.
25. Gibreel A, et al. Endometrial scratching to improve pregnancy rate in couples with unexplained subfertility: a randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013;39(3):680-4.
26. Siristatidis C, et al. Potential pathophysiological mechanisms of the beneficial role of endometrial injury in in vitro fertilization outcome. *Reprod Sci.* 2014;21(8):955-65.
27. Gnainsky Y, et al. Biopsy-induced inflammatory conditions improve endometrial receptivity: the mechanism of action. *Reproduction.* 2015;149(1):75-85.
28. Simon A, Laufer N. Assessment and treatment of repeated implantation failure (RIF). *J Assist Reprod Genet.* 2012;29(11):1227-39.

29. Coughlan C, et al. Recurrent implantation failure: definition and management. *Reprod Biomed Online*. 2014;28(1):14-38.
30. Magdi Y, et al. Revisiting the management of recurrent implantation failure through freeze-all policy. *Fertil Steril*. 2017;108(1):72-7.
31. European IVF-Monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2012: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod*. 2016;31(8):1638-52.
32. Nastri CO, et al. Endometrial injury in women undergoing assisted reproductive techniques. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;7:CD009517.
33. El-Toukhy T, Sunkara S, Khalaf Y. Local endometrial injury and IVF outcome: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2012;25(4):345-54.
34. Reljic M, et al. Endometrial injury, the quality of embryos, and blastocyst transfer are the most important prognostic factors for in vitro fertilization success after previous repeated unsuccessful attempts. *J Assist Reprod Genet*. 2017;34(6):775-9.
35. Li R, Hao G. Local injury to the endometrium: its effect on implantation. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2009;21(3):236-9.
36. Gnainsky Y, et al. Local injury of the endometrium induces an inflammatory response that promotes successful implantation. *Fertil Steril*. 2010;94(6):2030-6.
37. Nastri CO, et al. Endometrial injury in women undergoing assisted reproductive techniques. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;3:CD009517.
38. Lensen S, et al. Pipelle for Pregnancy (PIP): study protocols for three randomised controlled trials. *Trials*. 2016;17(1):216.
39. Zhou L, et al. Local injury to the endometrium in controlled ovarian hyperstimulation cycles improves implantation rates. *Fertil Steril*. 2008;89(5):1166-76.
40. Kitaya K, et al. Diclofenac suppository pretreatment in prevention of vasovagal reflex-associated complications for infertile women undergoing local endometrial injury. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2015;42(6):723-4.
41. Kitaya K, et al. Unusual inflammation in gynecologic pathology associated with defective endometrial receptivity. *Histol Histopathol*. 2014;29(9):1113-27.
42. Wadhwa L, et al. Effect of endometrial biopsy on intrauterine insemination outcome in controlled ovarian stimulation cycle. *J Hum Reprod Sci*. 2015;8(3):151-8.

43. Karimzadeh MA, Ayazi Rozbahani M, Tabibnejad N. Endometrial local injury improves the pregnancy rate among recurrent implantation failure patients undergoing in vitro fertilisation/intra cytoplasmic sperm injection: a randomised clinical trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2009;49(6):677-80.
44. Raziel A, et al. Favorable influence of local injury to the endometrium in intracytoplasmic sperm injection patients with high-order implantation failure. *Fertil Steril*. 2007;87(1):198-201.
45. Almog B, et al. Promoting implantation by local injury to the endometrium. *Fertil Steril*. 2010;94(6):2026-9.
46. Di Spiezio Sardo A, et al. The potential role of endometrial nerve fibers in the pathogenesis of pain during endometrial biopsy at office hysteroscopy. *Reprod Sci*. 2015;22(1):124-31.
47. Nastri CO, et al. Endometrial injury and reproductive outcomes: there's more to this story than meets the horse's blind eye. *Hum Reprod*. 2015;30(3):749.
48. Lensen SF, et al. Endometrial injury for pregnancy following sexual intercourse or intrauterine insemination. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016(6):CD011424.
49. Ireland LD, Allen RH. Pain Management for Gynecologic Procedures in the Office. *Obstet Gynecol*. 2016;71(2):89-98.
50. Besson JM. The complexity of physiopharmacologic aspects of pain. *Drugs*. 1997;53(Suppl 2):1-9.
51. Rocha AP, et al. Pain: current aspects on peripheral and central sensitization. *Rev Bras Anesthesiol*. 2007;57(1):94-105.
52. Kulmatycki KM, Jamali F. Drug disease interactions: role of inflammatory mediators in pain and variability in analgesic drug response. *J Pharm Pharm Sci*. 2007;10(4):554-66.
53. Ahmad G, et al. Pain relief in office gynaecology: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;155(1):3-13.
54. Allen RH, Micks E, Edelman A. Pain relief for obstetric and gynecologic ambulatory procedures. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2013;40(4):625-45.
55. Nastri CO, et al. Endometrial scratching performed in the non-transfer cycle and outcome of assisted reproduction: a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42(4):375-82.
56. Kucukgoz Gulec U, et al. The necessity of using tenaculum for endometrial sampling procedure with pipelle: a randomized controlled study. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;289(2):349-56.

57. Stovall TG, Ling FW, Morgan PL. A prospective, randomized comparison of the Pipelle endometrial sampling device with the Novak curette. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165(5 Pt 1):1287-90.
58. Gynecologists. ACoOa. Report of the presidential taskforce on patient safety in the office setting. Washington, DC: ACOG; 2010. 2010.
59. Anesthesiologists. ASo. Physical status classification system. 2014 (cited May 28, 2015). Available at: [http:// www.asahq.org/resources/clinical-information/asa-physicalstatus-classification-system](http://www.asahq.org/resources/clinical-information/asa-physicalstatus-classification-system). Accessed May, 15, 2016.
60. Pierce CA, Voss B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review. *Ann Pharmacother.* 2010;44(3):489-506.
61. Moore RA, et al. Faster, higher, stronger? Evidence for formulation and efficacy for ibuprofen in acute pain. *Pain.* 2014;155(1):14-21.
62. Derry C, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral ibuprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(3):CD001548.
63. Derry S, Derry CJ, Moore RA. Single dose oral ibuprofen plus oxycodone for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(6):CD010289.
64. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Single dose oral ibuprofen plus paracetamol (acetaminophen) for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6:CD010210.
65. Ali A, et al. The effect of preoperative anxiety on postoperative analgesia and anesthesia recovery in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *J Anesth.* 2014;28(2):222-7.
66. Michelini S, et al. Long-term use of benzodiazepines: tolerance, dependence and clinical problems in anxiety and mood disorders. *Pharmacopsychiatry.* 1996;29(4):127-34.
67. Park SH, et al. A randomized double-blind placebo-controlled study of low-dose intravenous Lorazepam to reduce procedural pain during bone marrow aspiration and biopsy. *Pain Med.* 2008;9(2):249-52.
68. Kramskay R, et al. Prophylactic analgesia before percutaneous liver biopsy: a clinical comparative study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011;23(9):782-6.
69. Micks EA, et al. Hydrocodone-acetaminophen for pain control in first-trimester surgical abortion: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2012;120(5):1060-9.

70. Klaumann PR, Wouk AFPF, Sillas T. Pathophysiology of pain. *Arch Vet Sci*. 2008;13(1):1-12.
71. Recognition and alleviation of pain in laboratory animals. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. Washington, DC, 2009.
72. Kouchek M, et al. A comparative study of intravenous paracetamol and fentanyl for pain management in ICU. *Iran J Pharm Res*. 2013;12(1):193-8.
73. Breivik EK, Bjornsson GA, Skovlund E. A comparison of pain rating scales by sampling from clinical trial data. *Clin J Pain*. 2000;16(1):22-8.
74. Yazici Sayin Y, Akyolcu N. Comparison of pain scale preferences and pain intensity according to pain scales among Turkish patients: a descriptive study. *Pain Manag Nurs*. 2014;15(1):156-64.
75. Zhang W, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16(2):137-62.
76. Hyrkas T, et al. Preoperative intravenous diclofenac for postoperative pain prevention in outpatients. *J Oral Maxillofac Surg*. 1993;31(6):351-4.
77. Mittal P, Goyal M. Pain relief during minor procedures: a challenge for gynaecologists. *Indian J Med Res*. 2015;142(4):366-8.
78. Wolfle D, et al. Standards for appraising psychological research. *Am Psychol*. 1949;4(8):320-8.
79. van Walsem A, et al. Relative benefit-risk comparing diclofenac to other traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis: a network meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:66.
80. Bijur PE, Latimer CT, Gallagher EJ. Validation of a verbally administered numerical rating scale of acute pain for use in the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2003;10(4):390-2.
81. de Zanning SA, et al. Melatonin analgesia is associated with improvement of the descending endogenous pain-modulating system in fibromyalgia: a phase II, randomized, double-dummy, controlled trial. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2014;15:40.
82. Fouda UM, et al. Diclofenac plus lidocaine gel for pain relief during intrauterine device insertion. A randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Contraception*. 2016;93(6):513-8.

83. Api O, et al. Comparison of oral nonsteroidal analgesic and intrauterine local anesthetic for pain relief in uterine fractional curettage: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(1):28 e1-7.
84. Karabayirli S, Ayrim AA, Muslu B. Comparison of the analgesic effects of oral tramadol and naproxen sodium on pain relief during IUD insertion. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012;19(5):581-4.
85. Karasahin E, et al. Lidocaine 10% spray reduces pain during hysterosalpingography: a randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res.* 2009;35(2):354-8.
86. Isley MM, et al. Intrauterine lidocaine infusion for pain management during outpatient transcervical tubal sterilization: a randomized controlled trial. *Contraception.* 2012;85(3):275-81.
87. Maguire K, et al. Intracervical lidocaine gel for intrauterine device insertion: a randomized controlled trial. *Contraception.* 2012;86(3):214-9.
88. Allen RH, Raker C, Goyal V. Higher dose cervical 2% lidocaine gel for IUD insertion: a randomized controlled trial. *Contraception.* 2013;88(6):730-6.
89. Rapkin RB, et al. Self-administered lidocaine gel for intrauterine device insertion in nulliparous women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2014;123 Suppl 1:110S.
90. Aksoy H, et al. Comparison of lidocaine spray and paracervical block application for pain relief during first-trimester surgical abortion: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *J Obstet Gynaecol.* 2016;36(5):649-53.
91. Rezk M, Sayyed T, Dawood R. The effectiveness and acceptability of pipelle endometrial sampling versus classical dilatation and curettage: a three-year observational study. *Gynecol Obstet Invest.* 2016;81(6):537-42.
92. Rezk M, Dawood R, Masood A. The safety and acceptability of Pipelle endometrial sampling in premenopausal women in comparison to postmenopausal women with abnormal uterine bleeding. *Minerva Ginecol.* 2016;68(5):492-6.