

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS PROGRAMA DE PÓS-
GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

RAFAEL ALVES LAUDARES SILVA

**MORFINA: REVISÃO SISTEMÁTICA ACERCA DAS VIAS DE ADMINISTRAÇÃO
DO FÁRMACO EM PACIENTES COM DOR PÓS-HISTERECTOMIZADAS**

**ALFENAS/MG
2023**

RAFAEL ALVES LAUDARES SILVA

**MORFINA: REVISÃO SISTEMÁTICA ACERCA DAS VIAS DE ADMINISTRAÇÃO
DO FÁRMACO EM PACIENTES COM DOR PÓS-HISTERECTOMIZADAS**

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Alfenas.
Área de concentração: Ciências Farmacêuticas

Orientadora: Profa. Dra. Vanessa B. Boralli Marques

**ALFENAS/MG
2023**

Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal de Alfenas
Biblioteca Central

Silva, Rafael Alves Laudares.

Morfina: Revisão sistemática acerca das vias de administração do fármaco em pacientes com dor pós-histerectomizadas / Rafael Alves Laudares Silva. - Alfenas, MG, 2023.

64 f. : il. -

Orientador(a): Vanessa Bergamin Boralli Marques.

Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2023.

Bibliografia.

1. Histerectomia. 2. Dor pós-cirúrgica. 3. Morfina. 4. Analgesia. 5. Controle da dor. I. Marques, Vanessa Bergamin Boralli, orient. II. Título.

RAFAEL ALVES LAUDARES SILVA

"MORFINA: REVISÃO SISTEMÁTICA ACERCA DAS VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DO FÁRMACO EM PACIENTES COM DOR PÓS-HISTERECTOMIZADAS"

A Banca examinadora abaixo-assinada aprova a Dissertação apresentada como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Alfenas. Área de concentração: Ciências Farmacêuticas

Aprovado em: 30 de janeiro de 2023

Profa. Dra. Vanessa
Bergamin Boralli Marques
Instituição: Universidade
Federal de Alfenas

Profa. Dra. Juliana Savioli Simões
Instituição: Centro Universitário Unimetrocamp – Wyden

Prof. Dr. Eduardo Costa
de Figueiredo
Instituição: Universidade
Federal de Alfenas



Documento assinado eletronicamente por **Juliana Savioli Simões, Usuário Externo**, em 30/01/2023, às 16:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Vanessa Bergamin Boralli Marques, Professor do Magistério Superior**, em 30/01/2023, às 16:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Eduardo Costa de Figueiredo, Professor do Magistério Superior**, em 30/01/2023, às 16:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.unifal-mg.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0909624** e o código CRC **47A1FEAA**.

Com gratidão, dedico esta conquista a Deus, causa primordial de todas as coisas,
sem Ele nada seria possível, a Ele devo tudo o que sou.
Aos meus pais, pelo carinho e apoio incondicional, pilares da minha
formação como pessoa.
À minha esposa, pelos constantes incentivos, compreensão e
paciência durante essa caminhada.

AGRADECIMENTOS

À Deus por ter me dado proteção, luz e direção durante todo o curso de mestrado e o desenvolvimento da pesquisa científica.

À minha querida família, especialmente à minha esposa Bianca Aparecida Brito da Silva, pelo companheirismo e apoio durante todo este período.

À instituição, à minha orientadora Profa. Dra. Vanessa B. Boralli Marques, pela paciência, dedicação e disposição para me ensinar e ter transmitido parte dos seus conhecimentos.

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

“O que você faz com amor e cuidado tem uma chance de fazer diferença, tanto para você como para a vida de outras pessoas. Tudo o que se faz sem amor e convicção é fadado ao fracasso e à perda de tempo, para você e para os outros

(WENDERS, 2022)

RESUMO

MORFINA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA ACERCA DAS VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DO FÁRMACO EM PACIENTES COM DOR PÓS-HISTERECTOMIZADAS.

A histerectomia é uma das cirurgias mais realizadas em mulheres após a menopausa, no qual é realizada a remoção do útero, podendo ser total ou parcial. Quanto às causas que levam a indicação deste procedimento, destaca-se o sangramento uterino secundário à leiomiomatose uterina. As queixas algícas das mulheres pós-histerectomizadas estão relacionadas a diversos fatores, desde a maneira em que o procedimento cirúrgico foi realizado até aspectos biopsicossociais das mesmas. Dentre as terapias farmacológicas para o alívio da dor, destaca-se a morfina, fármaco opioide muito utilizado para controle de dores moderadas e graves, podendo ser administrado, majoritariamente, pelas vias intravenosa e oral. Assim, o objetivo desta revisão sistemática é analisar a influência das vias de administração da morfina em mulheres histerectomizadas com dor pós-operatória. O protocolo desta revisão sistemática foi registrado no banco de dados *International Prospective Register of Systematic Reviews* sob n.º CRD42022357183. A busca dos estudos foi realizada nas bases de dados Pubmed, Scopus, Lilacs, Web of Science e Embase. Foram incluídos estudos com mulheres histerectomizadas com dor pós-operatória, no qual fez o uso de morfina, publicados até agosto de 2022 que respondessem à pergunta norteadora: o uso de morfina parenteral é mais eficaz no controle da dor pós-operatória e na redução dos efeitos adversos em pacientes histerectomizadas em comparação com a administração oral? Foram excluídos carta/comentário ao editor, editoriais, artigos de revisão e estudos com animais, bem como em língua que não fosse inglesa/espanhola/portuguesa. O risco de viés foi mensurado pelo *Checklist Cochrane Risk and Bias* (ROB 2) para ensaios clínicos randomizados. Foram identificados 864 artigos para a leitura de títulos e resumos, após essa etapa, 10 artigos foram selecionados para leitura na íntegra e desses, um estudo foi incluído, de acordo com os critérios de elegibilidade. Todas as etapas foram feitas por dois pesquisadores independentes e as discrepâncias foram resolvidas em consenso com demais pesquisadores. Dados como as principais características dos estudos incluídos, características do tratamento e características dos resultados avaliados foram extraídos do único estudo incluído nesta revisão. Os resultados sugerem que as pacientes que trataram de dor com o método de analgesia controlada pelo paciente após histerectomia abdominal devem iniciar um regime de dosagem intermitente convencional, e uma infusão contínua deve ser utilizada somente se o alívio da dor continuar ineficaz durante o tratamento analgésico, o controle da dor pós-operatória em pacientes que passaram por histerectomia, aparenta ser palpável por meio do uso de fármacos opíoides, mais especificamente a morfina, quando utilizada por via intravenosa. Os resultados obtidos levam ao questionamento, sobre a ideia amplamente aceita de que, os pacientes fazem demandas suficientes de fármacos analgésicos para manter uma concentração sanguínea acima da concentração mínima efetiva do medicamento.

Palavras-chave: histerectomia; dor pós-cirúrgica; morfina; analgesia; controle da dor.

ABSTRACT

MORPHINE: SYSTEMATIC REVIEW ABOUT THE ROUTES OF ADMINISTRATION OF THE DRUG IN POST-HYSTERECTOMIZED PAIN PATIENTS.

Hysterectomy is one of the most performed surgeries in women after the fertile period, in which the removal of the uterus is performed, and it can be total or partial. As for the causes that lead to the indication of this procedure, uterine bleeding secondary to uterine leiomyomatosis stands out. The pain complaints of post-hysterectomized women are related to several factors, from the way the surgical procedure was performed to their biopsychosocial aspects. Among the pharmacological therapies for pain relief, morphine, an opioid drug widely used to control moderate and severe pain, can be administered mostly intravenously and orally. Thus, the objective of this systematic review is to analyze the influence of the routes of morphine administration in hysterectomized women with postoperative pain. The protocol of this systematic review was registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews database under No. CRD42022357183. The search for the studies was performed in the Pubmed, Scopus, Lilacs, Web of Science, and Embase databases. Studies with hysterectomized women with postoperative pain, in which morphine was used, published until August 2022 that answered the guiding question were included: is the use of parenteral morphine more effective in controlling postoperative pain and reducing adverse effects in hysterectomized patients compared to oral administration? Letters/comments to the editor, editorials, review articles, and animal studies, as well as in languages other than English/Spanish/Portuguese were excluded. The risk of bias was measured by the Cochrane Risk and Bias Checklist (ROB 2) for randomized clinical trials. A total of 864 articles were identified for reading of titles and abstracts. After this step, 10 articles were selected to be read in full, and of these, one study was included, which was in their references, through manual search. All steps were performed by two independent researchers and discrepancies were resolved in consensus with other researchers. Data such as the main characteristics of the included studies, treatment characteristics, and outcome characteristics were extracted from the included study. The results suggest that patients who treated pain with the patient-controlled analgesia method after abdominal hysterectomy should start a conventional intermittent dosing regimen, and a continuous infusion should be used only if pain relief remains ineffective during analgesic treatment. Postoperative pain control in patients who underwent hysterectomy appears to be palpable through the use of opioid drugs, specifically morphine, when used intravenously. The results obtained lead to questioning, about the widely accepted idea that, patients make sufficient demands of analgesic drugs to maintain a blood concentration above the minimum effective concentration of the drug.

Keywords: hysterectomy; post-surgical pain; morphine; analgesia; pain control.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura molecular da Morfina.....	24
Figura 2 – Fluxograma dos resultados das buscas nas bases de dados de acordo com o <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> (PRISMA).....	43

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Estratégia de busca nas bases de dados.....	35
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Principais características do estudo incluído.....	45
Tabela 2 – Características de tratamento: número de participantes, formulação de morfina, via de administração, dose diária e período de tratamento.....	47
Tabela 3 – Características dos resultados: efetividade e segurança do tratamento.....	49

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMPc	Monofosfato Cíclico de Adenosina
BDTD	Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
EVA	Escala Visual Analógica
EUA	Estados Unidos da América
IV	Intravenosa
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCA	Analgesia controlada pelo paciente
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PROSPERO	<i>International Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews</i>
ROB 2	<i>Risk of Bias</i>
SBED	Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor
SNC	Sistema Nervoso Central
SVS/MS	Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	15
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	17
2.1	DOR.....	17
2.2	HISTERECTOMIA.....	19
2.2.1	A cirurgia e seus tipos.....	19
2.2.2	A mulher pós histerectomizada.....	21
2.3	MORFINA.....	22
2.3.1	Histórico do uso da morfina.....	22
2.3.2	Isolamento e identificação da morfina.....	23
2.3.3	Farmacodinâmica da morfina.....	24
2.3.4	Mecanismo de ação da morfina.....	25
2.3.5	Uso clínico e farmacocinética.....	26
2.3.6	Dependência química pelo fármaco.....	28
2.3.7	Aspectos toxicológicos da morfina.....	29
3	OBJETIVOS.....	30
3.1	OBJETIVO GERAL.....	30
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	30
4	JUSTIFICATIVA.....	31
5	MÉTODO.....	33
6	RESULTADOS.....	42
7	DISCUSSÃO.....	51
8	CONCLUSÃO.....	56
	REFERÊNCIAS.....	57
	APÊNDICE A - Coeficiente de Kappa.....	63
	APÊNDICE B - Avaliação do risco de viés do estudo incluído através da ferramenta ROB-2.....	64

1 INTRODUÇÃO

Histerectomia é uma palavra originária do grego *Hysteria* (útero) e *Ektome* (excisão), refere-se ao procedimento cirúrgico no qual o útero é removido, e muitas das vezes os ovários e as trompas uterinas também são removidos (MEDLINEPLUS, 2022).

No que diz respeito à necessidade de se estudar o procedimento de remoção uterina, vale ressaltar que a realização da histerectomia tem se tornado frequente na atualidade. Um fato que pode explicar os altos números registrados desta cirurgia é que se trata de uma intervenção cirúrgica demandada para o tratamento de diversas doenças (PIAZZA *et al.*, 2010).

Uma das maiores motivações que levam ao procedimento de histerectomia é o sangramento uterino secundário à leiomiomatose uterina, condição onde a mulher tem no seu útero a formação de nódulos benignos, mas que devido às hemorragias podem abalar o estado emocional das pacientes, visto que o sangue frequente pode causar inúmeras preocupações, o que pode alterar a percepção da dor (PIAZZA *et al.*, 2010).

A maneira que o procedimento cirúrgico é realizado é essencial para classificar a dor percebida pelas pacientes. As três formas mais comuns do procedimento são: a histerectomia abdominal, onde é feita uma incisão abdominal, local pelo qual é feito a retirada do útero; a histerectomia vaginal, a remoção é realizada através da vagina; e a última forma é o procedimento de videolaparoscopia, onde a operação cirúrgica é feita por orifícios no abdome e a etapa de remoção do útero é por via vaginal (ZINK, 1988).

Ao estudar a dor como um sofrimento, o pesquisador não pode ignorar fatores psíquicos que podem somatizar e alterar a sua percepção. Um fator importante é a mudança no corpo da mulher, pois ao ficar sem o útero ela torna-se estéril, tal condição pode diminuir a sua importância frente à sociedade, que, em certas culturas, trata a mulher como um mero elemento reprodutivo (VILLAR; SILVA, 2009).

No que diz respeito à terapia para o alívio da dor percebida pelas mulheres, é fundamental focar no bem-estar biopsicossocial da paciente, para isso, deve-se realizar abordagens não farmacológicas e farmacológicas quando a primeira for ineficaz (OLIVEIRA; TRINDADE, 2013).

Dentre as terapias farmacológicas, nesse estudo será abordado a morfina, que

é um fármaco obtido a partir do ópio. Friedrich Sertürner foi o responsável por purificar a morfina em 1805, a qual passou a ser utilizada para o alívio da dor, desde então, sendo muito recomendada. Porém pode ocorrer um efeito indesejável, que é a constrição do esfíncter de Oddi e a elevação da pressão no ducto biliar (RANG *et al.*, 2012).

O mecanismo de ação da morfina acontece nos receptores opioides, que estão localizados em algumas partes do cérebro, na medula espinhal e em neurônios intestinais. Os receptores opioides são responsáveis pela regulação normal da sensação da dor, tal regulação é feita pelos opioides endógenos, dentre eles temos as endorfinas e as encefalinas (RANG *et al.*, 2012).

Os quatro tipos existentes de receptores opioides são: *mu*, *delta*, *sigma* e *kappa*. Os *mu* são responsáveis pela ação analgésica, mas os *delta* e *kappa* possuem funções partilhadas. Apesar da morfina não ser um peptídeo, ela atua como um nos receptores opioides que são naturalmente estimulados pelos peptídeos já ditos (endorfinas e encefalinas) (RANG *et al.*, 2012).

A via oral de administração de medicamentos é a mais utilizada, pois é segura e de baixo custo para uso frequente, além disso ela é confortável ao paciente, e na maioria dos casos não causa dor. Os fármacos orais podem ser auto administrados, nessa via de administração os casos de dosagem excessiva podem ser resolvidos com antídotos, como o que emprega o carvão ativado. Os medicamentos usados por via oral podem agir localmente no trato gastrointestinal ou serem absorvidos pela mucosa gastrointestinal para alcançar o sangue, o que facilita os efeitos sistêmicos (WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016).

Esta revisão sistemática terá então o objetivo de avaliar se a morfina, nos pós-operatório, administrada por diferentes vias terá maior efeito em alívio de dor e diminuição de efeitos colaterais.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

Neste capítulo apresenta-se o referencial teórico adotado para o desenvolvimento deste estudo.

2.1 DOR

Estudos atuais denominam a dor crônica como sendo uma sensação de dor, que tem persistência por um período superior a três meses. Esta sensação pode ser associada a modificações no estado mental do paciente, mudanças sociais e funcionais no corpo do paciente, e frequentemente acompanhada por depressão e ansiedade (KOPF; PATEL, 2010).

A dor deve ser lembrada sempre como uma questão subjetiva, pois cada paciente possui uma bagagem de experiência com dores de uma maneira diferente. O contexto em que o paciente sentiu um tipo de dor, ou a fase da vida em que ele a sentiu, pode fazer com que uma dor leve para uma pessoa seja sentida como uma dor fortíssima para outra pessoa. Por ser subjetiva, a dor já foi descrita como “o que o indivíduo que a sente diz ser e existe quando a pessoa que a sente diz existir”. Tais fatos expressam a necessidade do profissional de saúde nunca subestimar a dor de um paciente que está sob seus cuidados (SBED, 2022).

Fatores como ansiedade, cansaço, depressão, ódio, desesperança e desamparo são extremamente importantes na abordagem do paciente com dor, seja ela aguda ou crônica. A abordagem à pessoa com dor deve ir muito além do tratamento medicamentoso, devem estar presentes elementos como saúde mental, físico, social e religioso (SBED, 2022).

A dor como sendo uma experiência sensorial e emocional desagradável, evidencia o poder emocional que pode elevar ou diminuir a sensação de dor no paciente. A palavra dor seria melhor aplicada ao se tratar de seres humanos do que outros seres vivos do reino animal, pelo fato do componente emocional, contudo a comunidade científica utiliza o termo “dor” em diversos idiomas para pacientes animais e humanos (HELLEBREKERS, 2002).

Para a Organização Mundial da Saúde (OMS), a terapia para alívio da dor deve ter foco no bem-estar do paciente, onde a atenção principal é em diminuir sua angústia. Além de abordagens não farmacológicas como, por exemplo, a aplicação de técnicas fisioterapêuticas (quando no quadro clínico é viável), a terapia farmacológica pode auxiliar de maneira considerável a redução ou extinção da dor, mesmo que seja por tempo determinado (OLIVEIRA; TRINDADE, 2013).

O uso de fármacos opioides geralmente é utilizado em dois casos, o primeiro é quando a terapia medicamentosa com analgésicos não-opioides deixa de ser efetiva e o segundo caso é quando a dor é de proporções muito grandes como no caso de dor pós-cirúrgica em operações cirúrgicas com extensa lesão tecidual ou dores relacionadas ao câncer. O tratamento deve ser acompanhado de um profissional qualificado tendo em visto o potencial de tolerância e dependência dos fármacos opioides (OLIVEIRA; TRINDADE, 2013).

Em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos, um sintoma que muito ocorre é a dor. Portanto, elaborar pesquisas científicas sobre este tema é de grande importância para o bem-estar dos pacientes. O tratamento da dor pós-cirúrgica deve receber a mesma atenção da equipe de saúde que algumas complicações como fístulas, infecção e hemorragias (BASSANEZI; OLIVEIRA, 2006).

Ao preconizar um tratamento humanizado ao paciente com dores é importante que sejam feitas avaliações sistematizadas por intervalos de tempo regulares, além disso, é necessário que, caso seja preciso, a dose seja ajustada de acordo com a dor avaliada pelo profissional de saúde. O controle da dor deve ser feito, quando for possível, utilizando a associação de dois ou mais agentes analgésicos, podendo ser agentes farmacológicos ou não, já a combinação de técnicas não farmacológicas com o tratamento farmacoterapêutico possibilita a redução da dose do medicamento, o que diminui seus efeitos colaterais e aumenta a sua capacidade de analgesia (GARCIA; ISSY; SAKATA, 2001).

Geralmente a dor é causada por métodos invasivos e as cirurgias são os procedimentos médicos e odontológicos que podem gerar traumas teciduais que necessitarão de uma resposta fisiológica intensa para restabelecer a homeostase. Para alguns autores, a dor pós-operatória também é chamada de dor residual, e esta pode ser causada por inúmeros mecanismos e, um fator que não pode ser omitido durante o estudo da dor é que, quanto maior o procedimento invasivo, maior será a intensidade da sensação dolorosa experienciada pelo paciente, fraturas de quadril

exemplificam a relação de dor entre tamanho da fratura, procedimento cirúrgico ou manipulação tecidual e a dor residual sentida nesse tipo de trauma (KEHLET; JENSEN; WOOLF, 2006).

A dor residual deve ser abordada como um sintoma a ser combatido, visando o bem-estar do paciente, pois este fator impacta diretamente na qualidade de vida que ele irá obter após a cirurgia, quando o tratamento da dor está em questão, o grupo dos pacientes idosos deve ser lembrado, visto que ao evitar as complicações pós-operatórias, evita-se também que o paciente seja internado em instalações hospitalares, o que por último leva ao agravamento da dor após internação (SINATRA, 2010).

Acredita-se que para que o controle da dor pós-cirúrgica seja mais efetivo, o tratamento farmacológico deve ser iniciado antes da operação cirúrgica. Tal estratégia pode ser realizada com a utilização da farmacoterapia ou com o uso de técnicas analgésicas logo antes do início dos procedimentos que causam dor, onde o resultado esperado é uma resposta rápida ao uso de medicamentos analgésicos e posteriormente um rápido retorno às funções normais do organismo do paciente. Ao evitar a sensação dolorosa, complicações psicossomáticas após a operação cirúrgica possivelmente são evitadas (GARCIA; ISSY; SAKATA, 2001).

2.2 HISTERECTOMIA

A seguir será abordada a histerectomia, enfatizando a cirurgia e seus tipos e a mulher pós-histerectomizada.

2.2.1 A cirurgia e seus tipos

A morfologia do útero é semelhante à de uma pera, e este órgão se localiza na porção pélvica do abdome, esta estrutura reprodutiva é necessária durante todo o período gestacional para abrigar, proteger e nutrir a prole até o momento do parto, contudo, as atribuições naturais do útero, são associadas à feminilidade por conta da

função reprodutora da mulher, tais funções atuam diretamente no estado emocional e na vida sexual da mulher (ADORNO *et al.*, 2018).

A histerectomia é uma cirurgia realizada em pacientes mulheres que é descrita como a retirada do útero, este procedimento pode ser dividido em dois tipos, histerectomia total é quando o útero é removido na sua totalidade incluindo-se corpo e colo uterino, já a histerectomia subtotal é definida como a remoção apenas do corpo do útero mantendo o colo, também pode ocorrer a remoção das trompas e dos ovários. Além disso, a operação pode ocorrer com o acesso ao útero pela vagina ou por uma incisão ou corte no abdome, esta última pode ser por laparoscopia ou não (BARBOSA; DOS SANTOS; RODRIGUES, 2018).

Também chamada de videolaparoscopia, a conhecida cirurgia laparoscópica pode ser feita por pequenos orifícios de 5 a 10mm no abdome e a remoção do útero pode ser realizada pela vagina, já a indicação da histerectomia abdominal é recomendada quando a paciente apresenta fibromiomas volumosos que não tenham diminuído depois do tratamento hormonal ou quando o útero seja difícil de se remover pela vagina, no caso da histerectomia vaginal a escolha é feita se a paciente sofrer de endometriose grave, infecções pélvicas, cicatrizes de cirurgias pélvicas anteriores ou alguns tipos de câncer (REZER; OLIVEIRA; FAUSTINO, 2021).

A operação cirúrgica é feita com uso de anestesia geral ou raquianestesia, e em média as pacientes permanecem internadas em ambiente hospitalar por três dias e, como consequência, o procedimento requer um período de recuperação demorado de até seis semanas e, além disso, deixa uma cicatriz visível próximo da região pélvica (TRE; CARTER, 1996).

A indicação de histerectomia pode ser feita em caso de câncer, crescimentos benignos do útero, cérvix e proximidades, prolapso uterino e problemas uterinos após outros procedimentos cirúrgicos na região, no entanto, em determinados casos, a histerectomia é a única alternativa para um bom prognóstico das pacientes (TRE; CARTER, 1996).

Dentre as mulheres que são submetidas à histerectomia, a média de idade encontra-se em 45 anos. A maioria dos casos está entre 35 e 50 anos (REICH, 2001).

Dados de literatura da área cirúrgica preconizam que os ginecologistas, durante a residência médica tenham treinamento adequado para realizar histerectomias por via vaginal visto que a complexidade destes tipos de histerectomia é maior que pela via abdominal, sendo a última possível de ser utilizada até mesmo por médicos

cirurgias gerais (MEEKS; HARRIS, 1997).

A preferência deve ser pela abordagem laparoscópica-vaginal, devido ao maior risco de infecções ocorrer sempre na escolha da histerectomia abdominal. Isso acontece por conta da exposição do interior da cavidade abdominal aos agentes patógenos (WILCOX *et al.*, 1994).

2.2.2 A mulher pós-histerectomizada

As taxas de incidência da histerectomia podem aumentar por consequência de precedentes como aspectos sociodemográficos, do número de gestações e dos métodos contraceptivos utilizados pela população. O uso do dispositivo intrauterino e o uso prolongado de contraceptivos orais também demonstram que as taxas de ocorrência da histerectomia podem se elevar, outro dado relevante é que a histerectomia é registrada como a segunda cirurgia ginecológica mais realizada em países desenvolvidos nas últimas décadas (ARAÚJO; AQUINO, 2003).

Para o cotidiano da mulher a histerectomia modifica muitos fatores importantes, a vida feminina passa a ter mais qualidade, pois deixa de ter os sintomas negativos que eram causados pela condição de saúde que implicou ao procedimento de histerectomia (dores ou desconfortos que poderiam ser causados por câncer, miomas, dentre outros). Sob outra perspectiva, a retirada do útero pode mudar bruscamente os objetivos ou fatos do cotidiano feminino, a retirada da capacidade de reprodução e a ausência do ciclo menstrual são fatores que podem abalar a mente da mulher, e também são precedentes para afetar negativamente na autoestima e na qualidade de vidas das pacientes, o que pode atrapalhar as relações sociais dentro e fora da família da mulher pós-histerectomizada (NUNES *et al.*, 2009).

Estudos anteriores demonstraram que após o procedimento cirúrgico o fator psicológico feminino pode apresentar diversas alterações, dentre elas as principais são mudanças na vida sexual, no autoconceito e na vida conjugal. Também podem aparecer sintomas depressivos, emoções conflitivas, traumáticas, ansiedade e insegurança (CARVALHO; LEMOS, 2017).

As mudanças não ficam apenas no campo psicológico, ocorre também a modificação morfológica da região pélvica, onde a genitália externa pode sofrer

modificações no formato e no tamanho, isto pode levar a dificuldade durante a penetração nas relações sexuais, podendo gerar dores e desconfortos, por conta da remoção do útero e, em boa parte dos casos, a remoção dos ovários causa alteração do desejo sexual da mulher visto que os níveis hormonais são abruptamente modificados, tais mudanças podem levar a ocorrência de disfunções sexuais (REAL *et al.*, 2012).

2.3 MORFINA

A seguir será abordada a morfina, enfatizando o histórico do uso da morfina, o isolamento e identificação da morfina, a farmacodinâmica da morfina, o mecanismo de ação da morfina, o uso clínico e farmacocinética, a dependência química pelo fármaco e os aspectos toxicológicos da morfina.

2.3.1 Histórico do uso da morfina

Para que a morfina, obtida através da planta denominada papoula, fosse utilizada como um fármaco analgésico, vários contextos históricos foram importantes. Inicialmente os primeiros relatos indicam o uso de ópio como droga recreativa no oriente, o mesmo uso como psicoativo fumável foi feito pelos portugueses durante o período das grandes navegações quando haviam trocar culturais com os orientais. O uso do produto da papoula era majoritariamente medicinal e cultural. (MARIANO, 2010).

Até o início do século XX, o ópio era utilizado com fins medicinais e ritualísticos por muitos povos, seus malefícios não eram acreditados pelos usuários. O fim desse período foi marcado pela mudança na via de administração do ópio, onde a via intravenosa começou a deixar vários usuários em estado de dependência química pela droga. Tal situação resultou na política antidrogas que a maioria dos países ocidentais aplicam na atualidade (POSSO; OLIVEIRA JÚNIOR, 2009).

Para a legislação brasileira o ópio e a sua derivada mais famosa, a morfina, são

produtos que estão sob controle especial da Portaria da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS) número 344 de 12 de maio de 1998 para o comércio legal. De acordo com o Decreto-Lei no 891, de 25 de novembro de 1938, o ópio bruto, o ópio medicinal, e suas preparações, exceto o elixir paregórico e o pó de Dover, são considerados entorpecentes, o mesmo se aplica para a morfina, seus sais e preparações (BRASIL, 1998).

Ainda para a legislação aplicável atualmente no Brasil, fazer uso e venda fora dos termos da Portaria SVS/MS no 344 de 12 de maio de 1998, são considerados ilegais e passíveis de multa e prisão. Tal aparato legal restringe o uso medicinal do ópio e da morfina. Já o uso em rituais fica proibido em todo o território nacional de acordo com a Lei nº 11.343 de 23 de agosto de 2006 (BRASIL, 2006).

2.3.2 Isolamento e identificação da morfina

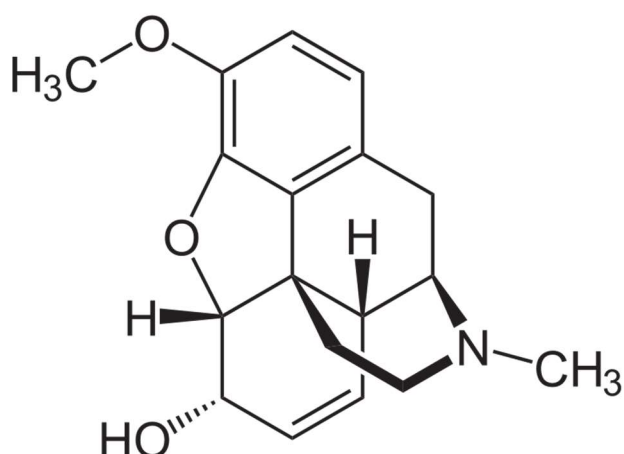
O isolamento da morfina aconteceu pela primeira vez em 1806, quando o auxiliar de farmacêutico, o alemão Friedrich Serturmer, isolou a morfina pela dissolução de ópio em meio ácido e neutralizou em solução de amônia. Tal técnica permitiu a produção de uma das maiores drogas analgésicas utilizadas ainda na atualidade. A denominação morfina foi dada em referência ao Deus da mitologia grega, Morfeu, o qual é relacionado ao sono. Tal alusão é referente aos efeitos depressores do sistema nervoso central. O fármaco também pode levar aos quadros de depressão respiratória e, em menor grau, depressão circulatória (MARTINS *et al.*, 2012).

Durante o desenvolvimento e isolamento da morfina Gulland e Robinson determinaram a estrutura química no ano de 1925. Robinson foi um químico britânico, ganhador do prêmio Nobel de Química do ano de 1947. O processo de sintetização laboratorial foi feito na década de 1950 por Gates e Tschudi (GOOTH, 1981).

Apesar da produção de ópio ser muito noticiada no Afeganistão, a Austrália possui a maior produção de ópio para fins medicinais. A síntese em laboratório não é economicamente viável, visto que até o momento a produção agrícola continua sendo a principal responsável por abastecer o mercado mundial de insumos para a produção de morfina (MARTINS *et al.*, 2012).

De acordo com as normas da IUPAC, sua nomenclatura é 7,8-dideidroxi-4,5-epoxi-17-metilmorfinan-3,6-diol. Possui peso molecular de 285,53 (C:71,56%; H:6,71%; N:4,91%; O:16,82%). A chamada fórmula mínima é $C_{17}H_{19}NO_3$ (FIGURA1). Suas propriedades químicas facilitam a administração por via oral na forma de sulfato de morfina (SANTOS, 2008).

Figura 1 – Estrutura molecular da Morfina



Fonte: Adaptada de Barreiro e Fraga (2008).

Quando se trata da analgesia pós-cirúrgica um dos fármacos mais comparados ao uso da morfina é o fentanil; este último é medicamento totalmente sintético (GOZZANI, 1994).

2.3.3 Farmacodinâmica da morfina

Para Corbett (1971) o mecanismo de ação da morfina consiste em simular peptídeos opioides endógenos. Estes peptídeos são substâncias agrupadas em endorfinas, encefalinas e dinorfinas. São produzidas pelo próprio corpo humano para a inibição de estímulos de dor (GUYTON; HALL, 2006).

A morfina é classificada como um fármaco agonista, portanto a interação fármaco-receptor provoca uma reação análoga à sua ação biológica. A ação ocorre nos receptores μ , δ e κ , sendo a maior afinidade pelos receptores μ (GOZZANI, 1994).

Os três receptores são da família dos receptores acoplados à proteína G, estes

receptores são os mais abundantes no organismo e amplamente distribuídos pelo sistema nervoso central. As proteínas G são denominadas deste modo por conta de sua interação com os nucleotídeos de guanina, difosfato de guanina (GDP) e trifosfato de guanina (GTP) (GOLAN *et al.*, 2009).

Além de agir sobre a via ascendente que leva o sinal ao encéfalo, a morfina também age na via descendente modulatória inibindo os interneurônios GABAérgicos que, por sua vez, atuam inibindo os neurônios ligados ao controle intrínseco da dor (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2009).

Os efeitos adversos da morfina são causados principalmente pela grande distribuição dos receptores opioides, a ligação da molécula do medicamento causa efeitos além da analgesia. Os principais se manifestam no sistema nervoso central e no trato gastrointestinal. Os mais observados e relatados são sonolência, euforia, depressão respiratória, diminuição do peristaltismo gastrointestinal, náusea, vômitos, tolerância e dependência química (RANG; DALE; RITTER, 2001). Os receptores μ são responsáveis pelos efeitos de depressão respiratória, euforia, inibição das secreções do trato gastrointestinal, tolerância ao medicamento e diminuição do peristaltismo causando constipação, e alteram o sistema cardiovascular, endócrino e imune. Os receptores δ quando estimulados pela morfina participam para depressão respiratória e modificam a motilidade do trato gastrointestinal. Os receptores κ são encarregados pela confusão, disforia e sedação (LAMBERT; MCDONALD, 2005).

2.3.4 Mecanismo de ação da morfina

A morfina liga-se aos receptores μ opioides no sistema nervoso central, inibindo as vias ascendentes da dor, diminuindo a percepção e a resposta à dor. Leva à depressão generalizada do Sistema Nervoso Central (SNC). A classe dos opioides age levando a abertura dos canais de potássio e a inibição dos canais de cálcio controlados por voltagem. Tal reação leva a hiperpolarização e, por fim, reduz a excitabilidade neuronal. A inibição da entrada de Ca^{+2} leva a redução da liberação de transmissores. Ocorre também o aumento da atividade de algumas vias neuronais. Isso acontece por conta de um processo de desinibição em que acontece excitação dos neurônios de projeção por supressão da atividade de interneurônios inibitórios. O

pico de concentração plasmática se dá por volta de 60 minutos após a administração da forma oral. A biodisponibilidade da morfina não é modificada pela alimentação. A distribuição ocorre para o fígado, os músculos esqueléticos, os rins, os pulmões, o trato intestinal, cérebro e baço (GOLAN *et al.*, 2009).

A formulação possui grande influência no tempo de duração da ação da morfina. Formulações como comprimidos, soluções orais e injeções duram de 3 a 5 horas de ação. Já as formulações como cápsulas de liberação prolongada têm duração de 8 a 24 horas. A escolha da formulação impacta diretamente na qualidade de vida das pacientes. Quando se trata da metabolização do fármaco, a morfina é dissociada em morfina-3-glicuronídeo e morfina-6-glicuronídeo, o segundo tem a capacidade de gerar ação analgésica significativa. Enquanto o primeiro é inativo, mas se liga aos receptores, o que impede a ligação da morfina. As doenças preexistentes são importantes de serem relatadas ao clínico pois, os metabólitos acumulam-se em pacientes com o quadro de insuficiência renal. Porém é tolerada em pacientes com problemas hepáticos, porém a meia-vida do fármaco pode aumentar. Para driblar esse fator a dose deve ser espaçada de três a quatro vezes ao dia de tratamento (RANG; DALE; RITTER, 2001).

2.3.5 Uso clínico e farmacocinética

A dose administrada do fármaco não se relaciona com o efeito terapêutico, no organismo do paciente. É importante ressaltar que para algumas pessoas, a mesma dose surte efeitos maiores ou menores devido às diferenças na concentração plasmática de cada indivíduo. Isso é explicado pela metabolização e absorção do fármaco a depender de cada organismo. A concentração plasmática de um medicamento é capaz de se relacionar de maneira direta com o efeito. Os métodos de quantificação fazem-se necessários devido à relação de efeito com a concentração plasmática, a dosagem correta de morfina é essencial para evitar tolerância e diminuir os efeitos adversos como a depressão respiratória (KOMLA *et al.*, 2019).

Estudos farmacocinéticos ligados à morfina são complexos por conta da ligação à proteína e a transformação para metabólitos ativos e, principalmente, pela variabilidade individual. Portanto é necessário escolher um método analítico confiável

para monitorar a morfina e os seus metabólitos nas amostras plasmáticas para os estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos (AMINI; RAHIMPOUR; JOUYBAN, 2020).

Em uma revisão de Valadão, Duque e Farias (2002), abordaram-se vários efeitos após o uso e as indicações do uso via epidural de opioides, em cães. Neste caso foi possível notar que a administração de opioides no espaço epidural diminui o trajeto e as barreiras fisiológicas que deveriam ser percorridos pelos fármacos opioides, quando administradas via parenteral, para chegar aos receptores espinhais.

Até a presente data os grupos dos opioides formam classe farmacológica que promovem a analgesia mais potente. Na maioria dos casos os clínicos só receitam esses medicamentos em situações onde o estado de saúde do paciente já está comprometido e os efeitos colaterais causados pelo uso de opioides não têm maiores relevâncias. Os principais efeitos nesse caso são tolerância e dependência. A dor oncológica geralmente é a mais tratada com esse grupo farmacológico seguindo tais critérios (KURITA, 2006).

Quando analgésicos não opioides e opioides leves foram utilizados, mas não foram eficazes, recomenda-se o uso da morfina para o tratamento da dor, além disso pode ser usada como adjuvante em anestésias. As vias mais comuns são a via oral e a via intravenosa (LARA JÚNIOR, 2006).

O metabolismo pode interferir bastante na farmacocinética de um medicamento administrado por via oral. Esta via apesar de ser a mais comum, expõe o fármaco à acidez estomacal e à alcalinidade do duodeno, o que pode alterar a sua absorção. Nesta via os medicamentos não entram diretamente na corrente sanguínea, pois são transportados até o fígado por meio da circulação porta-hepática. No tecido hepático a morfina passa pelo metabolismo de primeira passagem (GOLAN *et al.*, 2009).

Como principal via de metabolização da morfina pode-se citar a conjugação com o ácido glicurônico (derivado 6-carboxil da glicose que se forma do metabolismo dessa molécula). Dentre todos os metabólitos da morfina, os que são formados em quantidades consideráveis são morfina-3-glicuronideo (cerca de 50%) e morfina-6-glicuronideo (cerca de 13%). Destes dois, a morfina-6-glicuronideo possui características farmacológicas comparáveis com a morfina. A morfina-3-glicuronideo não tem uma boa capacidade de ligação aos receptores opioides, o que leva ao quase nulo efeito farmacológico deste metabólito (LARA JÚNIOR, 2006).

Disponibilidade quando se trata de morfina deve ser muito considerada, visto

que caso venha a ser administrada por via oral, os níveis de biodisponibilidade são de apenas 25% na corrente sanguínea após seu metabolismo de primeira passagem no fígado (KURITA, 2006).

Na via intravenosa a disponibilidade é bastante diferente, a morfina alcança diretamente a circulação sistêmica, ela se desvia do metabolismo de primeira passagem que ocorre no fígado. A biodisponibilidade para esta via é de 100% e possui uma ação de início rápido. Mas ao contrário da via oral, esta via necessita de um profissional da saúde para a administração e principalmente de acompanhamento profissional, pois há um maior risco de toxicidade e dependência (GOLAN *et al.*, 2009).

Apesar de ter um tamanho molecular pequeno, a morfina possui uma solubilidade lipídica baixa. Este segundo atributo faz com que o medicamento tenha uma penetração lenta nas membranas e na barreira hematoencefálica, que por consequência, faz com que o início da ação farmacológica seja mais vagaroso. Quando se trata da ligação às proteínas plasmáticas a morfina se liga em maior número à albumina. No geral, a morfina não ligada às proteínas plasmáticas é de cerca de dois terços do total do fármaco. Quando ligadas, às moléculas do medicamento não conseguem atravessar as membranas. Por fim a morfina pode alcançar os receptores opioides onde exerce seu mecanismo de ação (GOZZANI, 1994).

2.3.6 Dependência química pelo fármaco

A tolerância ocorre por mudanças na interação entre a molécula e o receptor opioide. Leva-se a redução da quantidade de receptores e a modificação na transdução dos sinais dos receptores. A tolerância pode ocorrer de 12 a 24 horas após o início do uso (GOLAN *et al.*, 2009).

A dependência ocorre devido aos mecanismos habituais do organismo humano se alterarem com o uso crônico do fármaco. A morfina reduz a quantidade de Monofosfato Cíclico de Adenosina (AMPC) intracelular, o que leva à ativação de outro mecanismo que aumente os níveis de AMPC a fim de preservar a homeostase celular. estará em alto número, o que leva o paciente a ficar mais sensível à percepção da dor (GOLAN *et al.*, 2009).

A dependência ocorre quando a droga interfere no sistema de recompensa neurológico, que gera sensações de prazer elevadas. Tal dependência leva o paciente à busca frequente pela morfina (SWIFT; LEWIS, 2009).

A crise de abstinência pode ocorrer com os sinais e sintomas característicos como diarreia, náusea, vômitos, dilatação das pupilas, insônia, taquicardia, hipertensão, respiração ofegante, hipersensibilização à dor, depressão, ansiedade, fissura, arrepios, elevada sudorese e hipertermia. Tais características podem ser confundidas com drogas recreativas e sem finalidade terapêutica (BALTIERI *et al.*, 2004).

2.3.7 Aspectos toxicológicos da morfina

Durante o uso de morfina é necessário diferenciar os efeitos colaterais dos sintomas de intoxicação. Efeitos colaterais são sintomas não desejados, mas que se manifestam em doses terapêuticas, pois para a morfina, o receptor opioide está muito distribuído pelo sistema nervoso. O fenômeno da intoxicação acontece quando por acidente, ou de maneira voluntária, administrou-se dose em excesso, ou seja, acima da faixa terapêutica para o tratamento farmacológico (OGA; CAMARGO; BATISTUZZO, 2008).

A morfina tem um índice terapêutico considerado médio, pois encontra-se estabelecido no valor 69,4. Este índice é determinado em animais onde a dose letal de um medicamento para 50% da população do estudo (LD_{50}) é dividida pela dose efetiva mínima para 50% da população do mesmo estudo (GOZZANI, 1994).

Para evitar uma superdosagem de morfina é necessário tomar um cuidado especial para evitar que ocorra um curto intervalo entre as doses ou uma dosagem em excesso para o paciente (OGA; CAMARGO; BATISTUZZO, 2008).

Em caso de overdose por morfina o evento morte na maior parte das vezes vem a acontecer devido a um quadro de insuficiência respiratória grave devido aos efeitos tóxicos causados pela superdose em fármaco opioide (GILMAN, 2003).

3 OBJETIVOS

A seguir apresenta-se o objetivo geral e os objetivos específicos deste estudo.

3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar a influência das vias de administração da morfina em mulheres histerectomizadas com dor pós-operatória.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Caracterizar os estudos relevantes sobre as vias de administração da morfina em mulheres histerectomizadas com dor pós-operatória;
- b) Realizar uma revisão crítica e abrangente da literatura acerca da temática;
- c) Comparar as diferentes vias de administração de morfina, associando os dados de concentração nos pacientes com alívio da dor.

4 JUSTIFICATIVA

Nesse estudo, a necessidade de realizar uma revisão sistemática sobre as vias de administração de morfina em pacientes com dor pós-histerectomizadas, emanou da necessidade de se usar menores quantidades de morfina, com o intuito de diminuir os efeitos tóxicos e permitir uma analgesia mais efetiva, rápida e que possibilita um uso mais prolongado que nos métodos tradicionais de uso do fármaco (CAMPOS *et al.*, 2020).

Visto que a morfina é um dos principais métodos farmacológicos para o alívio da dor (VIEIRA; BRÁS; FRAGOSO, 2019), a realização de um estudo dessa temática faz-se necessário para que se obtenha uma análise estimada das principais vias de administração do fármaco em questão. Assim sendo, seu estudo pode ajudar profissionais e pacientes de todo o mundo.

Ao alegar a necessidade da realização deste estudo, o estudo da dor deve ser explorado e divulgado para mais pesquisadores da área de saúde, visto que o cuidado com o paciente vai muito além do alívio da dor momentânea. O uso indiscriminado de morfina pode causar diversos efeitos tóxicos e a escolha de uma via de administração onde a dose de morfina pode ser reduzida, influi diretamente na qualidade de vida do paciente, onde os efeitos tóxicos podem ser reduzidos (CAMPOS *et al.*, 2020).

Como justificativa desta revisão sistemática pode-se argumentar que a comunidade médica, e das demais áreas da saúde, pode ser muito beneficiada por esta revisão, que por sua essência é um tipo de estudo constituído de um método planejado para determinar o uso de uma intervenção, ou para obter a resposta de uma questão específica. Portanto, este modelo de revisão científica possui um ótimo aproveitamento, desde que seja bem elaborada e os seus critérios sejam aplicados (MURAD *et al.*, 2016).

A fim de se identificar, selecionar e avaliar estudos científicos já publicados, são utilizados métodos explícitos e sistemáticos neste tipo de revisão, a revisão sistemática ainda permite coletar e analisar dados obtidos dos estudos em questão (GREENHALGH, 1997). Pode se afirmar que esse modelo de revisão é capaz de identificar ótimos trabalhos, com qualidade metodológica notável, e ainda, seus resultados podem ter grande importância para a tomada de decisões por profissionais de saúde (BERWANGER *et al.*, 2007).

Até a presente data os estudos que envolvem o uso de morfina intravenosa (IV) em pacientes histerectomizadas são escassos. Nesse sentido, o desenvolvimento de uma revisão sistemática que aborde estudos clínicos controlados, randomizados, pode proporcionar estudos com maior nível de evidência (NEDEL; SILVEIRA, 2016), propiciando mudanças no contexto prático dos profissionais de saúde.

5 MÉTODO

O protocolo desta revisão sistemática foi registrado no banco de dados *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) sob n.º CRD42022357183.

O trabalho foi desenvolvido segundo as recomendações do *Transparent Reporting of Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA Statement) (MOHER *et al.*, 2009). Buscou-se responder à pergunta de estudo, estruturada conforme estratégia PICOS (HIGGINS *et al.*, 2011; SANTOS; PIMENTA; NOBRE, 2007): O uso de morfina parenteral é mais eficaz no controle da dor pós-operatória e na redução dos efeitos adversos em pacientes histerectomizadas em comparação com a administração oral?

A busca dos estudos foi realizada nas bases de dados: Pubmed, Scopus Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), Web of Science e Embase, em 16 de setembro de 2022. Optou-se por essas bases por serem consideradas essenciais (Pubmed e Embase), especializadas e opcionais (Scopus e Web of Science), além de base local (Lilacs) conforme recomendações da Cochrane (HIGGINS *et al.*, 2011). Além disso, realizou-se a busca na literatura cinzenta [MedRvix, BioRevix e Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD)] e em plataforma de registro de estudos clínicos (ClinicalTrials) utilizando o termo “*Is the use of parenteral morphine more effective in controlling postoperative pain and reducing adverse effects in patients undergoing hysterectomy compared to oral administration?*” para identificar possíveis publicações relevantes, mas não indexadas nas bases de dados utilizadas (ALBERANI; PIETRANGELI; MAZZA, 1990; SACKETT, 1979).

Quanto aos critérios de inclusão, incluíram-se estudos com mulheres histerectomizadas com dor pós-operatória, no qual fez o uso de morfina, publicados até agosto de 2022. Foram excluídos estudos, carta/comentário ao editor, editoriais e artigos de revisão. Também foram excluídos estudos com animais, bem como em língua que não fosse inglesa/espanhola/portuguesa.

Foram utilizados termos *Medical Subject Headings* (MeSH) e palavras-chave específicas, as quais foram adaptadas para as bases de dados de acordo com suas

peculiaridades. Também foram empregados os algoritmos de busca padronizados de cada uma das bases. Tanto os descritores, quanto seus sinônimos foram considerados nesse processo, combinados pelos operadores booleanos “OR” e “AND”. Não foram utilizados filtros na busca. Realizou-se ainda uma busca manual na lista de referências de cada estudo incluído para leitura completa (HIGGINS *et al.*, 2011). A plataforma *Rayyan* foi utilizada para eliminar os estudos duplicados e para a seleção dos estudos (OUZZANI *et al.*, 2016). A estratégia de busca nas bases de dados está apresentada no Quadro 1.

Quadro 1 – Estratégia de busca nas bases de dados

(continua)

Base de dados		Estratégia de busca	N
Pubmed (16/09/22)	#1	(Pain, Postoperative[Mesh]) OR ("Post-surgical Pain") OR ("Post surgical Pain") OR ("Postoperative Pain") OR ("Postsurgical Pain") OR ("Post-operative Pain") OR ("Post operative Pain") OR ("Post-operative Pains") OR ("Chronic Postsurgical Pain") OR ("Persistent Postsurgical Pain") OR ("Chronic Postoperative Pain") OR ("Chronic Post-operative Pain") OR ("Chronic Post operative Pain") OR ("Chronic Post-surgical Pain") OR ("Chronic Post surgical Pain") OR ("Acute Postoperative Pain") OR ("Acute Post-operative Pain") OR ("Acute Post operative Pain") OR (Hysterectomy[Mesh]) OR (Hysterectomies) OR ("Vaginal Hysterectomies") OR ("Vaginal Hysterectomy") OR (Colpohysterectomy) OR (Colpohysterectomies)	111708
	#2	(Morphine[Mesh]) OR (Morphia) OR (Morphine Chloride) OR ("Morphine Sulfate") OR ("MS Contin") OR ("Oramorph SR") OR (Duramorph) OR ("Infusions, Parenteral"[Mesh]) OR ("Parenteral Infusions") OR ("Intra-Abdominal Infusion") OR ("Peritoneal Infusions") OR ("Peritoneal Infusion") OR ("Intraperitoneal Infusions") OR ("Intraperitoneal Infusions") OR ("Administration, Intravenous"[Mesh]) OR ("Intravenous Administrations") OR ("Intravenous Administration") OR ("Injections, Spinal"[Mesh]) OR ("Intraspinal Injections") OR ("Intraspinal Injection") OR ("Spinal Injections") OR ("Spinal Injection") OR ("Intrathecal Injection") OR ("Intrathecal Injections") OR ("Injections, Subcutaneous"[Mesh]) OR ("Subcutaneous Injections") OR ("Subcutaneous Injection") OR ("Injections, Intramuscular"[Mesh]) OR ("Intramuscular Injections") OR ("Intramuscular Injection")	385151
	#3	("Administration, Oral"[Mesh]) OR ("Oral Drug Administration") OR ("Oral Administration")	202578
		#1 AND #2 AND #3	527
Embase (16/09/22)	#4	'postoperative pain'/exp OR post-surgical pain OR Post surgical Pain OR 'postoperative pain'/exp OR postsurgical pain OR post-operative pain OR Post operative Pain OR Post-operative Pains OR 'chronic postsurgical pain'/exp OR 'persistent postsurgical pain'/exp OR chronic post-operative pain OR chronic post operative pain OR chronic post-surgical pain OR 'acute postoperative pain'/exp OR acute post-operative pain OR Acute Post operative Pain OR 'hysterectomy'/exp OR Hysterectomies OR Vaginal Hysterectomies OR Vaginal Hysterectomy OR 'colpohysterectomy'/exp OR Colpohysterectomies	26836

Quadro 1 – Estratégia de busca nas bases de dados

(continuação)

Base de dados		Estratégia de busca	N
	#5	'morphine'/exp OR Morphia OR Morphine Chloride OR 'morphine sulfate'/exp OR MS Contin OR Oramorph SR OR Duramorph OR infusions, parenteral OR 'parenteral drug administration'/exp OR Parenteral Infusions OR Intra-Abdominal Infusion OR Intra-Abdominal Infusion OR 'intraabdominal drug administration'/exp OR peritoneal infusions OR Peritoneal Infusion OR 'intraperitoneal drug administration'/exp OR Intraperitoneal Infusions OR Intraperitoneal Infusions OR Administration, Intravenous OR 'intravenous drug administration'/exp OR Intravenous Administrations OR Intravenous Administration OR Injections, Spinal OR 'intraspinal drug administration'/exp OR intraspinal injections OR Intraspinal Injection OR Spinal Injections OR Spinal Injection OR Intrathecal Injection OR 'intrathecal drug administration'/exp OR Intrathecal Injections OR injections, subcutaneous OR 'subcutaneous drug administration'/exp OR Subcutaneous Injections OR Subcutaneous Injection OR Injections, Intramuscular OR 'intramuscular drug administration'/exp OR Intramuscular Injections OR Intramuscular Injection	37033
	#6	administration, oral OR 'oral drug administration'/exp OR Oral Drug Administration OR Oral Administration	1207624
		#4 AND #5 AND #6	4
WoS (16/09/22)	#7	("Pain, Postoperative") OR ("Post-surgical Pain") OR ("Post surgical Pain") OR ("Postoperative Pain") OR ("Postsurgical Pain") OR ("Post-operative Pain") OR ("Post operative Pain") OR ("Post-operative Pains") OR ("Chronic Postsurgical Pain") OR ("Persistent Postsurgical Pain") OR ("Chronic Postoperative Pain") OR ("Chronic Post-operative Pain") OR ("Chronic Post operative Pain") OR ("Chronic Post-surgical Pain") OR ("Chronic Post surgical Pain") OR ("Acute Postoperative Pain") OR ("Acute Post-operative Pain") OR ("Acute Post operative Pain") OR ("Hysterectomy") OR ("Hysterectomies") OR ("Vaginal Hysterectomies") OR ("Vaginal Hysterectomy") OR ("Colpohysterectomy") OR ("Colpohysterectomies")	76930

Quadro 1 – Estratégia de busca nas bases de dados

(continuação)

Base de dados		Estratégia de busca	N
WoS (16/09/22)	#8	("Morphine") OR ("Morphia") OR ("Morphine Chloride") OR ("Morphine Sulfate") OR ("MS Contin") OR ("Oramorph SR") OR ("Duramorph") OR ("Infusions, Parenteral") OR ("Parenteral Infusions") OR ("Intra-Abdominal Infusion") OR ("Peritoneal Infusions") OR ("Peritoneal Infusion") OR ("Intraperitoneal Infusions") OR ("Intraperitoneal Infusion") OR ("Administration, Intravenous") OR ("Intravenous Administrations") OR ("Intravenous Administration") OR ("Injections, Spinal") OR ("Intraspinal Injections") OR ("Intraspinal Injection") OR ("Spinal Injections") OR ("Spinal Injection") OR ("Intrathecal Injection") OR ("Intrathecal Injections") OR ("Injections, Subcutaneous") OR ("Subcutaneous Injections") OR ("Subcutaneous Injection") OR ("Injections, Intramuscular") OR ("Intramuscular Injections") OR ("Intramuscular Injection")	126831
	#9	("Administration, Oral") OR ("Oral Drug Administration") OR ("Oral Administration")	59947
		#7 AND #8 AND #9	59
Scopus (16/09/22)	#10	("Pain, Postoperative") OR ("Post-surgical Pain") OR ("Post surgical Pain") OR ("Postoperative Pain") OR ("Postsurgical Pain") OR ("Post-operative Pain") OR ("Post operative Pain") OR ("Post-operative Pains") OR ("Chronic Postsurgical Pain") OR ("Persistent Postsurgical Pain") OR ("Chronic Postoperative Pain") OR ("Chronic Post-operative Pain") OR ("Chronic Post operative Pain") OR ("Chronic Post-surgical Pain") OR ("Chronic Post surgical Pain") OR ("Acute Postoperative Pain") OR ("Acute Post-operative Pain") OR ("Acute Post operative Pain") OR ("Hysterectomy") OR ("Hysterectomies") OR ("Vaginal Hysterectomies") OR ("Vaginal Hysterectomy") OR ("Colpohysterectomy") OR ("Colpohysterectomies")	173008
	#11	("Morphine") OR ("Morphia") OR ("Morphine Chloride") OR ("Morphine Sulfate") OR ("MS Contin") OR ("Oramorph SR") OR ("Duramorph") OR ("Infusions, Parenteral") OR ("Parenteral Infusions") OR ("Intra-Abdominal Infusion") OR ("Peritoneal Infusions") OR ("Peritoneal Infusion") OR ("Intraperitoneal Infusions") OR ("Intraperitoneal Infusion") OR ("Administration, Intravenous") OR	296752

Quadro 1 – Estratégia de busca nas bases de dados

(continuação)

Base de dados		Estratégia de busca	N
		("Intravenous Administrations") OR ("Intravenous Administration") OR ("Injections, Spinal") OR ("Intraspinal Injections") OR ("Intraspinal Injection") OR ("Spinal Injections") OR ("Spinal Injection") OR ("Intrathecal Injection") OR ("Intrathecal Injections") OR ("Injections, Subcutaneous") OR ("Subcutaneous Injections") OR ("Subcutaneous Injection") OR ("Injections, Intramuscular") OR ("Intramuscular Injections") OR ("Intramuscular Injection")	
	#12	("Administration, Oral") OR ("Oral Drug Administration") OR ("Oral Administration")	517370
		#10 AND #11 AND #12	776
LILACS (16/09/22)	#13	Dor Pós-Operatória OR Pain, Postoperative OR Dolor Postoperatorio OR Dor Aguda Pós-Operatória OR Dor Crônica Pós-Cirúrgica OR Dor Crônica Pós-Operatória OR Dor Persistente Pós-Cirúrgica OR Dor Pós-Cirúrgica OR Dor Pós-Cirúrgica Crônica OR Dor Pós-Cirúrgica Persistente OR Dor Pós-Operatória Aguda OR Dor Pós-Operatória Crônica OR Dores Agudas Pós-Operatórias OR Dores Crônicas Pós-Cirúrgicas OR Dores Crônicas Pós-Operatórias OR Dores Persistentes Pós-Cirúrgicas OR Dores Pós-Cirúrgicas OR Dores Pós-Cirúrgicas Crônicas OR Dores Pós-Cirúrgicas Persistentes OR Dores Pós-Operatórias OR Dores Pós-Operatórias Aguda OR Dores Pós-Operatórias Crônicas OR Histerectomia OR Hysterectomy OR Histerectomía OR Histerectomia Vaginal OR Hysterectomy Vaginal OR Histerectomía Vaginal OR Colpo-Histerectomia	83832
	#14	Morfina OR Morphine OR Morfina OR Sulfato de Morfina OR Infusões Parenterais OR Infusions, Parenteral OR Infusiones Parenterales OR Infusões Intra-Abdominais OR Infusões Intraperitoneais OR Infusões Peritoneais OR Administração Intravenosa OR Administration, Intravenous OR Administración Intravenosa OR Infusões Intravenosas OR Infusions, Intravenous OR Infusiones Intravenosas OR Gotejamento Endovenoso OR Gotejamento Intravenoso OR Infusões Endovenosas OR Infusões Gota a Gota OR Injeções Intravenosas OR Injections, Intravenous OR Inyecciones Intravenosas OR Injeções Intramusculares OR Injections, Intramuscular OR Inyecciones Intramusculares OR Injection, Intramuscular OR Intramuscular Injection OR Intramuscular Injections	161783

Quadro 1 – Estratégia de busca nas bases de dados

(conclusão)

Base de dados	Estratégia de busca		N
	#15	Administração Oral OR Administration, Oral OR Administración Oral OR Administração Oral de Medicamentos	239594
		#13 AND #14 AND #15	820

Fonte: Autores (2022).

Para seleção, inicialmente realizou-se a leitura dos títulos e resumos de cada estudo pré-selecionado, a partir da pesquisa nos bancos de dados, com o intuito de identificar os estudos que preenchem corretamente os critérios de inclusão. Estudos que, através do título e resumos, não preenchiam os critérios e/ou eram duplicados foram excluídos. Posteriormente, realizou-se a leitura integral dos estudos selecionados, elegendo apenas estudos que comparavam as vias de administração da morfina em mulheres histerectomizadas para controle de dor pós-operatória.

Incluíram-se estudos com mulheres histerectomizadas com dor pós-operatória, no qual fez o uso de morfina, em comparação de diferentes vias. Foram excluídos os estudos sem comparador para os desfechos definidos e aqueles que não consideraram como população de estudo as pacientes submetidas à histerectomia com utilização de morfina para alívio da dor.

A concordância entre os responsáveis pela conferência da elegibilidade foi analisada pelo coeficiente de *Cohen's Kappa* após a leitura dos textos na íntegra (LANDIS; KOCH, 1977; MCHUGH, 2012), considerando resultado acima de 0,60 – Kappa deste estudo = 0,908 (APÊNDICE A) como substancial e adequado (HIGGINS *et al.*, 2011). O cálculo foi realizado pelo software estatístico QuickCalcs (GraphPad Prism, San Diego, CA, USA). Dos estudos incluídos foram extraídas informações estruturadas da seguinte maneira:

Dos estudos incluídos foram extraídas informações estruturadas da seguinte maneira:

I. Principais características dos estudos incluídos: autores e ano; país; número de participantes (intervenção, controle); número de perda de participantes; idade média; tipo de histerectomia; desenho do estudo.

II. Características do tratamento: número de participantes, tipo de formulação de morfina, via de administração, dose média diária, frequência de administração diária e duração do tratamento.

III. Características dos desfechos avaliados: como desfecho primário, o alívio da dor, avaliando efetividade [tempo de medidas e ferramenta de avaliação, EVA (Escala Visual Analógica) média]; como desfecho secundário, foi verificada a segurança do tratamento (efeitos adversos).

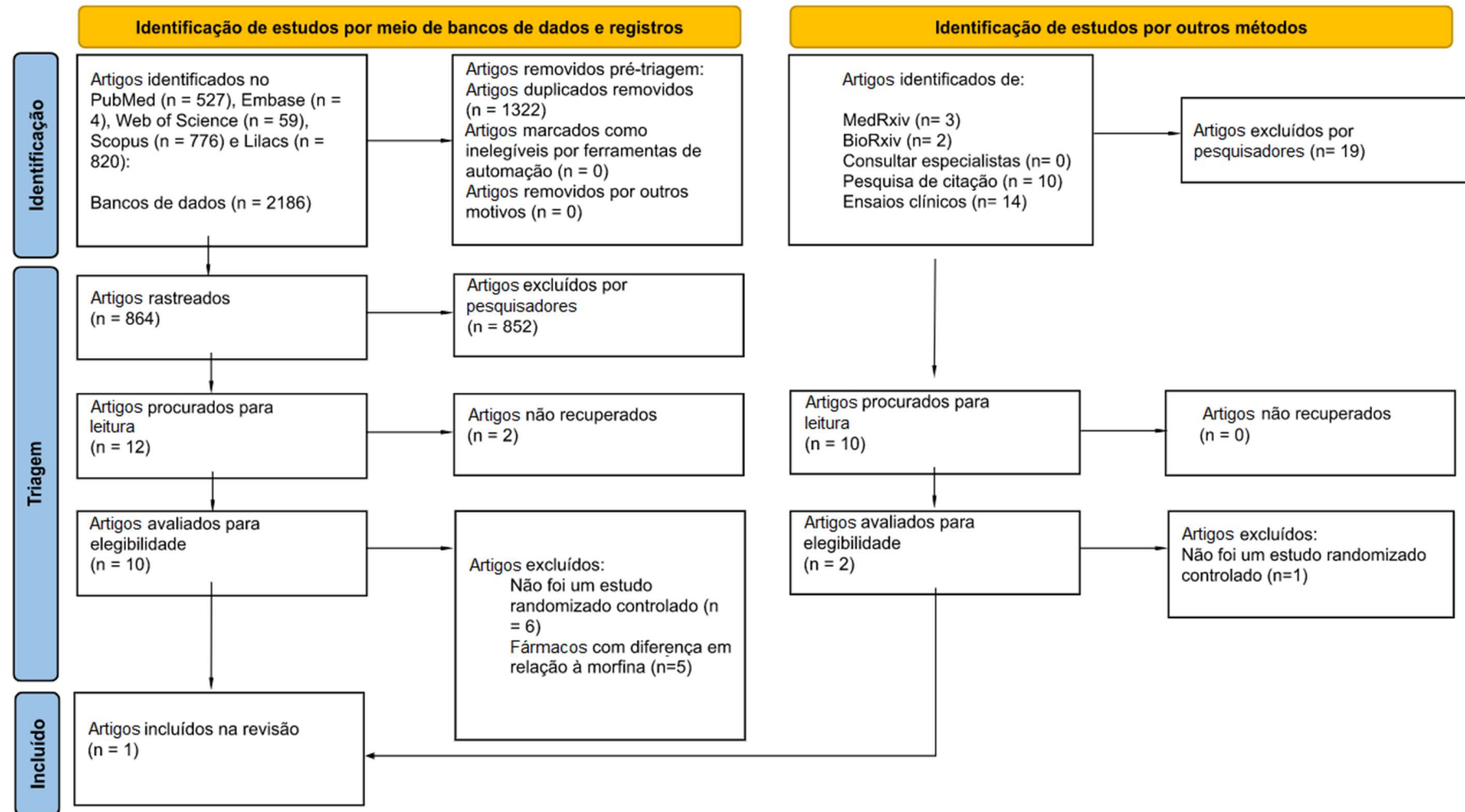
A análise do risco de vieses (APÊNDICE B) dos estudos incluídos foi realizada

pelo *Checklist Cochrane Risk and Bias* (ROB 2) para ensaios clínicos randomizados (HIGGINS *et al.*, 2011). Todo o processo de seleção, extração e avaliação do risco de viés foi executado por dois pesquisadores de forma independente (RALS e RFR). Discordâncias na decisão pela inclusão e exclusão de estudos foram resolvidas em consenso com outros pesquisadores (LHLTP/VBB).

6 RESULTADOS

Um único estudo foi incluído, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, na Figura 2 apresenta-se um fluxograma dos resultados das buscas nas bases de dados.

Figura 2 – Fluxograma dos resultados das buscas nas bases de dados de acordo com o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)



Fonte: Autores (2022).

As características do estudo estão apresentadas na Tabela 1. Esse estudo, 100% (n= 1), foi realizado nos EUA, o qual avaliou a influência de uma infusão contínua (basal) de morfina como parte de um sistema de Analgesia Controlada pelo Paciente (PCA), com a necessidade de analgésicos pós-operatórios e também avaliou os parâmetros de recuperação após a histerectomia abdominal.

Tabela 1 – Principais características do estudo incluído

Autores e ano (País)	Total de Participantes Randomizados/incluídos no estudo/ (Controle)/(Intervenção)	(N Retirada de participantes) Controle/intervenção	Idade média (DP) (anos) Controle/intervenção	Tipo de Histerectomia (N)	Desenho do estudo
Robert K. Parker; Barbel Holtmann; Paul F. White. 1991 (EUA)	230 (randomizados) – 1 grupo controle (sem infusão) e 3 grupos intervenção (com infusão). Controle: 57 pacientes Infusão 0,5 mg/h: 59 pacientes Infusão 1,0 mg/h: 58 pacientes Infusão 2,0 mg/h: 56 pacientes Incluídos: 199 Controle: 55 pacientes Infusão 0,5 mg/h: 57 pacientes Infusão 1,0 mg/h: 56 pacientes Infusão 2,0 mg/h: 31 pacientes	31 perda de segmento (<i>drop out</i>) Controle: 2 pacientes Infusão 0,5 mg/h: 2 pacientes Infusão 1,0 mg/h: 2 pacientes Infusão 2,0 mg/h: 25 pacientes (motivo da retirada: efeitos colaterais da morfina)	Controle: 46 (15) Infusão 0,5 mg/h: 45(14) Infusão 1,0 mg/h: 47 (13) Infusão 2,0 mg/h: 43 (11)	Histerectomia abdominal: Histerectomia simples: 160 Controle: 45 Infusão 0,5 mg/h: 47 Infusão 1,0 mg/h: 42 Infusão 2,0 mg/h: 26 Histerectomia radical: 39 Controle: 10 Infusão 0,5 mg/h: 10 Infusão 1,0 mg/h: 14 Infusão 2,0 mg/h: 5	Centro único, randomizado e controlado

Fonte: Autores (2022).

Nota: N: número absoluto de participantes. DP: desvio padrão. NR: não informado.

O estudo incluído foi clínico randomizado, controlado, em um único centro. As características do tratamento, tais como o número de participantes, formulação de morfina, via de administração, dose diária e período de tratamento são apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2 – Características de tratamento: número de participantes, formulação de morfina, via de administração, dose diária e período de tratamento.

Autores e ano (País)	NP que completaram o estudo Controle/Intervenção	Formulação Controle/Intervenção	Via de adm. Controle/Intervenção	Dose média (DP) mg Controle/Intervenção	Frequência de adm. diária Controle/Intervenção	Período de tratamento	
		Sulfato de morfina					
Robert K. Parker; Barbel Holtman; Paul F. White. 1991 (EUA)	199 Controle: 55 pacientes Infusão 0,5 mg/h: 57 pacientes Infusão 1,0 mg/h: 56 pacientes Infusão 2,0 mg/h: 31 pacientes	Controle: 2 mg sulfato de morfina IV bolus, quando necessário, com intervalo mínimo de 10 minutos entre as doses Infusão 0,5 mg/h: 0,5 mg de sulfato de morfina IV infusão contínua + 2 mg morfina IV bolus, quando necessário, com intervalo mínimo de 10 minutos entre as doses Infusão 1 mg/h: 1 mg de sulfato morfina IV infusão contínua + 2 mg morfina IV bolus, quando necessário, com intervalo mínimo de 10 minutos entre as doses Infusão 2 mg/h: 2 mg de sulfato de morfina IV infusão contínua + 1 mg morfina IV bolus, quando necessário, com intervalo mínimo de 10 minutos entre as doses	Controle: IV (PCA) Intervenção: IV (infusão contínua + PCA)	Controle: 8 horas: 2,6 mg/h (NR) 72 horas: 1,2 mg/h (NR) Intervenções (média dos 3 grupos): 8 horas: 3,4 mg/h (NR) 72 horas: 2,2 mg/h (NR)	Controle: quando necessário Intervenção: infusão contínua + quando necessário	72 h (com avaliação a cada 8 horas)	

Fonte: dos autores (2022)

Nota: N: número absoluto de participantes. DP: desvio padrão. NR: não informado. NP: número de participantes.

mg: miligrama; h: hora; IV: intravenoso; IM: intramuscular; PCA: analgesia controlada pelo paciente; PRN: *pro re nata* (assim que necessário).

O estudo incluído nesta revisão sistemática foi realizado no Centro Médico Universitário da *Washington University School of Medicine*. As características dos resultados, como a efetividade e a segurança do tratamento estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 – Características dos resultados: efetividade e segurança do tratamento

Autores e ano (País)	Efetividade		Tempo de medidas e ferramenta de avaliação Efeitos adversos relacionados com morfina	Segurança
	Tempo de medidas e ferramenta de avaliação	EVA Média (DP) Controle/Intervenção		Efeitos adversos Média (DP) ou (N) Controle/Intervenção/p valor
Robert K. Parker; Barbel Holtman; Paul F. White. 1991 (EUA)	Redução da dor pós-operatória: 8/8 h durante 72 horas - ferramenta: escala visual analógica linear de 0 a 100	Não tem valor basal. Foi comparado por dia pós-operatório, mas não traz os valores, somente um gráfico, cujas médias diárias estão em aproximadamente 40. Os autores referem que não houve diferença na redução da dor pós-operatória entre o grupo controle e de intervenção	Sedação: 8/8 h durante 72 horas - ferramenta: escala visual analógica linear de 0 a 100 Efeitos adversos: 2/2 h durante 72 horas - ferramenta: análise dos enfermeiros	Sedação foi comparada por dia pós-operatório, mas não traz os valores, somente um gráfico, cujas médias diárias estão em aproximadamente 40. No texto diz que as pontuações para sedação foram semelhantes para os 4 grupos. Efeitos adversos: Controle: náusea (33); vômitos (5); confusão (2); sedação excessiva (13); prurido (31); Infusão 0,5 mg/h: náusea (42); vômitos (4); confusão (2); sedação excessiva (9); prurido (30); Infusão 1,0 mg/h: náusea (25); vômitos (0); confusão (4); sedação excessiva (5); prurido (30); Infusão 2,0 mg/h: náusea (19); vômitos (0); confusão (0); sedação excessiva (10); prurido (55) Obs.: os efeitos colaterais não foram comparados entre os grupos (p valor NR)

Fonte: os autores.

EVA: escala visual analógica. DP: desvio padrão. N: número absoluto de participantes. h: horas

Em relação a avaliação do risco de viés, realizada através da ferramenta ROB2 foi realizada através da avaliação de cinco domínios. No primeiro domínio relacionado a viés por fatores de randomização do estudo, o risco foi considerado moderado. Em relação ao segundo domínio (desvio de intenções pretendidas), e terceiro domínio (dados de resultados ausentes), o risco foi considerado baixo. Por sua vez, no quarto domínio (medição do resultado) apresentou risco de viés moderado. Já para o quinto domínio de viés (seleção do resultado relatado) o risco foi alto. Em geral, o risco de viés do artigo incluído foi moderado (APÊNDICE B).

Não houve diferença na condução desta revisão sistemática em relação ao protocolo previamente registrado no PROSPERO como: reestruturação da pergunta de pesquisa, até a elaboração da estratégia de busca e seus critérios de inclusão.

7 DISCUSSÃO

Para o tratamento da dor pós-cirúrgica a morfina apresentou-se eficaz, especialmente para terapia analgésica no período de recuperação após o procedimento de histerectomia. Pacientes relataram que o fármaco foi efetivo especialmente na analgesia controlada pelo paciente (PARKER; HOLTMANN; WHITE, 1991).

Na atualidade existem diversos métodos de controle da dor, no entanto, a técnica de analgesia controlada pelo paciente, muito citada na forma da sigla oriunda da língua inglesa como PCA (*Patient-Controlled Analgesia*) foi desenvolvida no final do século passado por Sechzer (1971); este pesquisador realizou estudos sobre a demanda e a resposta de pacientes em uso de opioides em pequenas doses (DIAS; RINALDI; BARBOSA, 2016). Apesar de o nome da técnica sugerir que o paciente controle a analgesia, a administração dos fármacos durante os testes deste pesquisador foi feita por uma enfermeira, e nesta fase inicial de estudos com a PCA já foi possível notar a grande variabilidade de necessidade de analgesia entre os pacientes (UDELSMANN; DREYER, 1994).

Com o advento da sofisticação da informática a PCA passou a contar também com pequenos aparelhos capazes de facilitar o uso da medicação e controle de doses pelo paciente (OWEN; MATHER; ROWLEY, 1988). A PCA além de conviver bem com a tecnologia, a cada dia tem se estabelecido como uma prática analgésica pós-operatória muito aceita por profissionais de saúde e pacientes, e sua indicação de uso tem ultrapassado a barreira do tratamento da dor aguda e, pode ser útil também, para dores crônicas (UDELSMANN; DREYER, 1994).

Para o tratamento de dor pós-operatória a PCA se difere de outras técnicas de administração de analgésicos pelo fato de possibilitar que os pacientes em questão controlem suas doses de analgésicos, o que leva a compensação da variabilidade de respostas aos medicamentos opioides, e ainda, acredita-se que o fator psicológico possa exercer importante papel neste contexto, onde o controle da administração farmacológica possa trazer segurança para o paciente (DIAS; RINALDI; BARBOSA, 2016).

Na PCA a administração ocorre por meio de um aparelho manual por via venosa, onde uma dose de opioide é administrada, após passado um tempo pré-determinado em relação a última dose, esse período é nomeado como intervalo de segurança, que

serve para evitar excesso de dosagens, durante esse intervalo não é possível acontecer a liberação do medicamento pelo aparelho, mesmo que seja acionada uma administração. Alguns aparelhos de PCA mais tecnológicos podem manter uma infusão basal contínua, isso previne a diminuição dos níveis de opioides na corrente sanguínea onde, por exemplo, quando o paciente está dormindo e não consegue solicitar medicamento pelo aparelho (DIAS; RINALDI; BARBOSA, 2016).

Os principais usos da PCA são para a analgesia pós-operatória em cirurgias abdominais, torácicas ou ortopédicas quando envolvem áreas grandes do organismo, mas seu uso, apesar de ser em menor escala, pode ser empregado no tratamento da dor de pacientes que passaram por relevantes graus de queimaduras, crises causadas por anemia falciforme e para a dor de origem oncológica (UDELSMANN; DREYER, 1994).

De acordo com a literatura incluída nesta revisão sistemática, o uso de uma infusão contínua de opioides em combinação com um regime de PCA padrão, não melhora o controle da dor em comparação com PCA sozinha após a cirurgia de histerectomia abdominal (PARKER; HOLTMANN; WHITE, 1991).

Portanto, para um uso consciente de morfina em pacientes que passaram pela remoção abdominal do útero, é recomendável utilizar-se apenas da técnica de PCA, sem a combinação com uma infusão contínua de opioides, visto que o excesso de técnicas terapêuticas, além de ser um incômodo para a mulher nesta situação, também pode se refletir num excesso de fármaco no organismo e, por consequência, sofrimento causado por efeitos colaterais indesejados (PARKER; HOLTMANN; WHITE, 1991).

Pela ferramenta de análise do risco de viés do estudo (APÊNDICE B), obtivemos risco moderado. Acreditamos que o único estudo incluído, que foi realizado em 1991, seguiu todos os moldes e protocolos para realização da época, sem do bastante detalhado. Todavia, não houve o detalhamento necessário das ferramentas de análise de viés, sendo que na ferramenta, por muitas vezes foi selecionado a opção não informada. Mesmo assim, o risco foi moderado, desta forma os achados devem ser interpretados com cautela, e também considerar que somente um estudo foi incluído.

Quanto à inclusão de um único estudo, há polifarmácia nos pacientes hospitalares, para controle de dor, muitos utilizam fentanil em uma das fases e, neste caso, a maioria dos estudos foram excluídos de acordo com os critérios estabelecidos para esta revisão. Com exemplo, um estudo que incluiu infusão intratecal de opioides,

com o objetivo de comparar a analgesia pós-operatória e efeitos adversos com duas combinações de fármacos utilizados em raquiestesia (em mulheres histerectomizadas), concluiu que a realização de histerectomia abdominal, sob raquiestesia, com a associação de 20 mg de bupivacaína, 100 µg de morfina e 50 µg de clonidina propicia melhor controle algico nas primeiras 24 horas de pós-operatório, em relação ao mesmo procedimento com 20 mg de bupivacaína, 25 µg de fentanil e 50 µg de clonidina, sem alterar significativamente a incidência dos efeitos adversos, tais como vômitos e prurido (MELO *et al.*, 2016). À vista disso, percebe-se que a morfina oportuniza um melhor controle da dor no período pós-operatório imediato, em relação ao fentanil.

Outro estudo que objetivou comparar a eficácia e a segurança da analgesia peridural na associação de ropivacaína 0,2% e morfina 2 mg com a associação ropivacaína 0,2% e fentanil 100 mcg, em pacientes submetidas à histerectomia abdominal total em Hospital (México), concluiu que a associação de ropivacaína e morfina tem melhor efeito analgésico do que a associação de ropivacaína e fentanil, nas avaliações realizadas após o período de seis horas (CAÑÓN-PUERTA; CARREÑO-CABALLERO; MONTIEL-JARQUÍN, 2017).

No estudo supracitado, ambos os tratamentos de analgesia peridural são seguros e a recuperação do bloqueio motor é a mesma para pacientes submetidos a histerectomia abdominal total. A farmacoterapia com ropivacaína e fentanil demonstrou-se eficaz durante 1 hora de tratamento, com EVA média menor que 3 (dor leve); após 2 horas de tratamento, a EVA subiu para valor superior a 4 (dor moderada). O tratamento com ropivacaína e morfina foi eficaz durante as 12 horas de estudo com EVA média menor que 3 (dor leve) (CAÑÓN-PUERTA; CARREÑO-CABALLERO; MONTIEL-JARQUÍN, 2017). Nesse sentido, constata-se que a associação de ropivacaína e morfina possuiu maior duração da ação analgésica.

Ao analisar os efeitos colaterais relacionados ao uso dos opioides em cada grupo de tratamento, para o estudo incluído nesta revisão, evidenciou-se que as pacientes apresentaram náuseas, vômitos, confusão mental, sedação excessiva e prurido (PARKER; HOLTMANN; WHITE, 1991). Os resultados corroboram com pesquisa, na qual os efeitos colaterais do uso de morfina no pós-operatório de pacientes submetidos a reconstrução de ligamento do joelho foram sedação, prurido, náuseas, vômitos e retenção urinária (LUTTI *et al.*, 2000).

De acordo com estudo realizado por Mota *et al.* (2010) que teve como objetivo avaliar a analgesia, efeitos colaterais e o consumo analgésico de pacientes em pós-operatório de cirurgia cardíaca que utilizaram a PCA na programação contínua mais *bolus* com morfina, por via venosa, verificou náuseas e vômitos como os efeitos colaterais observados com maior frequência.

A maioria ou quase totalidade (>90%) dos pacientes, enfermeiros e cirurgiões referiram que a terapia PCA proporcionou adequadamente o alívio da dor. Não encontraram dificuldades no uso da terapia, escolheriam este mesmo tipo de terapia no futuro (caso for necessário) e ainda referiram que recomendariam esta terapia para outros pacientes, para o estudo incluído na revisão (PARKER; HOLTMANN; WHITE, 1991). Este dados estão de acordo com outro estudos, como um que tinha como objetivo verificar a eficácia e segurança do método de PCA, e encontrou que a aceitação deste método foi considerada boa pelos profissionais de saúde responsáveis pelos pacientes (BARROS; LEMONICA, 2003).

Em estudo que teve com objetivo comparar um modelo de PCA utilizando morfina por via IV e tratamento com cetoprofeno e dipirona, em pacientes submetidas à colecistectomia, concluiu-se que a autonomia do paciente em definir sua própria necessidade analgésica proporciona maior satisfação, utilizando o método de analgesia pela PCA (TANAKA, 1998).

O uso de morfina em infusão contínua com PCA, apresentou excelente analgesia pós-operatória, em outros tipos de cirurgia como a de reconstrução de ligamento do joelho, de acordo com o estudo realizado por Lutti *et al.* (2000).

O efeito da influência da idade, na média de pedidos de morfina IV por hora é de grande importância, visto que pacientes acima de 60 anos de idade requerem menores quantidades do medicamento nos três primeiros dias após a cirurgia de histerectomia abdominal, ao passo que pacientes com menos de 50 anos de idade requerem maiores concentrações do fármaco no mesmo período de tempo (PARKER; HOLTMANN; WHITE, 1991).

Levando em consideração que pessoas idosas necessitam de menores dosagens de medicamentos, enquanto jovens requerem doses relativamente maiores que as do primeiro grupo. Ao longo dos anos o ser humano tem suas capacidades fisiológicas diminuídas, dentre elas a excreção renal é uma função que é muito impactada pela idade (RIELLA, 1996)

O processo de depuração hepática da morfina, por ter metabolização realizada por uma isoforma do citocromo P450, tem maior chance de ser prolongada em pacientes idosos. Quando administrado por via intravenosa, o fármaco não passa pelo processo de absorção no trato gastrointestinal, portanto a absorção não sofre interferência, seja para uma paciente com menos de 50 anos ou mais de 60 anos de idade (RANG *et al.*, 2012).

8 CONCLUSÃO

O controle da dor pós-operatória em pacientes que passaram por histerectomia, aparenta ser palpável por meio do uso de fármacos opioides, mais especificamente a morfina, quando utilizada por via intravenosa.

Os resultados obtidos levam ao questionamento, sobre a ideia amplamente aceita de que, os pacientes fazem demandas suficientes de fármacos analgésicos para manter uma concentração sanguínea acima da concentração mínima efetiva do medicamento.

Os dados do artigo científico incluído no estudo sugerem que as pacientes que trataram de dor com o método de PCA após histerectomia abdominal devem iniciar um regime de dosagem intermitente convencional, e uma infusão contínua deve ser utilizada somente se o alívio da dor continuar ineficaz durante o tratamento analgésico.

Devido à baixa popularização do tratamento da dor pós-histerectomia, mais estudos relacionados à temática devem ser realizados, para estabelecer as situações em que uma infusão contínua de morfina pode ser devidamente efetiva.

REFERÊNCIAS

ALBERANI, V.; PIETRANGELI, P. C.; MAZZA, A. M. The use of grey literature in health sciences: a preliminary survey. **Bulletin of the Medical Library Association**, Chicago, v. 78, n. 4, p. 358–363, out. 1990.

AMINI, R.; RAHIMPOUR, E.; JOUYBAN, A. Determination of morphine and its metabolites in the biological samples: an updated review. **Bioanalysis Journal**, Londres, v. 12, n. 16, 2020.

ADORNO, S. S. *et al.* Vantagens da histerectomia vaginal comparado à histerectomia abdominal em mulheres sem prolapso genital. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, [s. l.], v. 17, e97, 2018.

ARAÚJO, T. V. B.; AQUINO, E. M. L. Fatores de risco para histerectomia em mulheres brasileiras. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 2, p. 407-417, 2003.

BALTIERI, D. A. *et al.* Diretrizes para o tratamento de pacientes com síndrome de dependência de opioides no Brasil. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [s. l.], v. 26, n. 4, p. 259-69, 2004.

BARBOSA, A. R. D. S.; DOS SANTOS, A. N.; RODRIGUES, T. S. Experiência de mulheres que realizaram histerectomia: revisão integrativa. **Uningá Journal**, Maringá, v. 55, n. 2, p. 227-241, 2018.

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química Medicinal**: as bases moleculares da ação de fármacos, 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.

BARROS, G. A. M.; LEMONICA, L. Considerações sobre Analgesia Controlada pelo Paciente em Hospital Universitário. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, [s. l.], v. 53, n. 1, p. 69-82, 2003.

BASSANEZI, B. S. B; OLIVEIRA, F. A. G. Analgesia pós-operatória. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, [s. l.], v. 33, n. 2, p. 116-122, 2006.

BERWANGER, O. *et al.* Como avaliar criticamente revisões sistemáticas e metanálises? **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, São Paulo, v. 19, n. 4, p. 475-480, dez. 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária. **Portaria nº 344/SVS de 12 de maio de 1998**. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 19 maio 1998.

_____. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei nº 11.343 de 23 de agosto de 2006. Institui o Sistema Nacional de Políticas Públicas sobre Drogas - Sisnad; prescreve medidas para prevenção do uso indevido, atenção e reinserção social de usuários e dependentes de drogas; estabelece normas para repressão à produção não autorizada e ao tráfico ilícito de drogas; define crimes e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília (DF), nº 163, 24 ago. 2006.

CAMPOS, H. S. P. *et al.* Opióides: toxicidade e efeitos indesejados. **Única Cadernos**

Acadêmicos, Ipatinga, v. 3, n. 1, p. 1-6, 2020.

CAÑÓN-PUERTA, J. A.; CARREÑO-CABALLERO, J.; MONTIEL-JARQUÍN, A. J. **Eficacia y seguridad de la analgesia epidural con Ropivacaína 0,2% + Morfina 2mg. vs Ropivacaína 0,2% + Fentanil 100 mcg en pacientes sometidas a histerectomía total abdominal en el Hospital General Regional N. 36.** 2017. 74 f. Tese - Benemérita Universidade Autônoma de Puebla, México, 2017.

CARVALHO, H. C. M.; LEMOS, M. F. As Consequências Da Histerectomia Na Sexualidade Feminina. **Perspectivas em Psicologia**, [s. l], v. 21, n. 1, p. 209-224, 2017.

CORBETT, C. E. **Farmacodinâmica.** 3. ed. São Paulo: Artes Médicas, 1971.

DIAS, A. S.; RINALDI, T; BARBOSA, L. G. O impacto da analgesia controlada pelos pacientes submetidos a cirurgias ortopédicas. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Rio de Janeiro, v. 66, n. 3, p. 265-271, 2016.

GARCIA, J. B. S.; ISSY, A. M.; SAKATA, R. K. Analgesia preemptiva. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v. 51, n. 5, p. 448-463, 2001.

GILMAN, G. A. **As bases farmacológicas da terapêutica.** 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

GOLAN, D. E. *et al.* **Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia.** 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

GOOTH, A. **Farmacologia médica.** 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1981.

GREENHALGH, T. Papers that summarise other papers (systematic reviews and meta-analyses). **British Medical Journal (Clinical Research Ed.)**, Londres, v. 315, n. 7109, p. 672-675, set. 1997.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de fisiologia médica.** 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.

HELLEBREKERS, L. J. **Dor em Animais.** 1. ed. São Paulo: Manole, p. 69-79, 2002.

HIGGINS, J. P. *et al.* The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. **British Medical Journal (Clinical Research Ed.)**, Londres, v. 343, p. d5928–d5928, out. 2011.

KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. **Basic and Clinical Pharmacology.** 11. ed. Estados Unidos da América: Mc Graw Hill, 2009.

KEHLET, H; JENSEN, T. S; WOOLF, C. J. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. **Lancet**, Londres, v. 367, n. 9522, p. 1618-1625, 2006.

KOMLA, E. *et al.* Experimental Colitis Enhances the Rate of Antinociceptive Tolerance to Morphine via Peripheral Opioid Receptors. **Journal of Pharmacology and**

Experimental Therapeutics, [s. l.], v. 3, n. 370, p. 504-513, 2019.

KOPF, A.; PATEL, N. B. **Guia para tratamento da dor em contextos com poucos recursos**. Seattle: International Association for the Study of Pain - IASP, 2010. 418 p.

KURITA, G. P. **Alteração cognitiva e o tratamento da dor oncológica**. 2006. 152 f. Tese (Doutorado em Enfermagem) - Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil, 2006.

LAMBERT, D. C.; MCDONALD, J. Opioid receptors. **British Journal of Anaesthesia**, Reino Unido, v. 5, n. 1, 2005.

LANDIS, J.; KOCH, G. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. **Biometrics**, Washington, v. 33, n. 1, p. 159-174, mar. 1977.

LARA JÚNIOR, N. A. **Infusão intratecal de opioides para tratamento de dor crônica não decorrente de câncer**. 2006. 284 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil, 2006.

LUTTI, M. N. *et al.* Analgesia Controlada pelo Paciente com Morfina ou Fentanil no Pós-Operatório de Reconstrução de Ligamentos do Joelho: Estudo Comparativo. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Rio de Janeiro, v. 49, n. 6, 2000.

MARIANO, A. C. **Desenvolvimento de metodologias analíticas para determinação de metadona, buprenorfina e seus principais metabolitos em amostras biológicas. Aplicações em contexto forense**. 2010. 131 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Legal) – Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal, 2010.

MARTINS, R. T. *et al.* Receptores opioides até o contexto atual. **Revista Dor**, São Paulo, v. 13, n. 1, jan./fev./mar. 2012.

MCHUGH, M. L. Interrater reliability: the kappa statistic. **Biochemia Medica**, Zagreb, v. 22, n. 3, p. 276-282, 2012.

MEDLINEPLUS. **Histerectomia**. Disponível em: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/002915.htm>. Acesso em: 03 nov. 2022.

MEEKS, G. R.; HARRIS, R. L. Surgical approach to hysterectomy: abdominal, laparoscopy-assisted, or vaginal? **Clinical Obstetrics Gynecology**, Estados Unidos da América, v. 40, p. 886-894, 1997.

MELO, A. R. C. *et al.* Avaliação da dor pós-operatória em pacientes submetidos à histerectomia abdominal em um hospital de ensino. **Revista Médica de Minas Gerais**, [s. l.], v. 26, n. S1, p. S4-S9, 2016.

MOHER, D. *et al.* Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 151, n. 4, p. 264–269, W64, ago. 2009.

MOTA, F. A. *et al.* Avaliação da analgesia controlada pelo paciente no pós-operatório

de cirurgia cardíaca, com infusão contínua de morfina. **Revista Dor**, São Paulo, v. 11, n. 4, p. 292-296, 2010.

MURAD, M. H. *et al.* New evidence pyramid. **British Medical Journal Evidence-Based Medicine**, Reino Unido, v. 21, n. 4, p. 125-127, 2016.

NEDEL, W. L.; SILVEIRA, F. da. Os diferentes delineamentos de pesquisa e suas particularidades na terapia intensiva. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, São Paulo, v. 28, n. 3, p. 256-260, 2016.

NUNES, M. P. R. S. *et al.* Representações De Mulheres Acerca Da Histerectomia Em Seu Processo De Viver. **Revista de Enfermagem da Escola Anna Nery**, Rio de Janeiro, v. 13, n. 3, p. 574-581, 2009.

OGA, S.; CAMARGO, M. M. A.; BATISTUZZO, J. A. O. **Fundamentos de toxicologia**. 3. ed. São Paulo: Atheneu Editora, 2008.

OLIVEIRA, P. M.; TRINDADE, L. C. T. Manejo da dor no paciente com doença oncológica: orientações ao médico residente. **Revista do Médico Residente**, Curitiba, v. 15, n. 4, p. 298-304, 2013.

OUZZANI, M. *et al.* Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic Reviews**, [s. l.], v. 5, n. 1, p. 210, dez. 2016.

OWEN, H.; MATHER, L. E.; ROWLEY, K. The development and clinical use of patient-controlled analgesia. **Anaesthesia and Intensive Care**, [s. l.], v. 1, n. 16, p. 437-447, 1988.

PARKER, R. K.; HOLTMANN, B; WHITE, P. F. Patient-Controlled Analgesia, Does a Concurrent Opioid Infusion Improve Pain Management After Surgery? **Journal of the American Medical Association**, [s. l.], v. 266, n. 14, p. 1947-1952, 1991.

PIAZZA, M. J. *et al.* Histerectomia total versus histerectomia supracervical. **Revista FEMINA**, São Paulo, v. 39, n. 10, p. 479-484, out. 2010.

POSSO, I. P.; OLIVEIRA JÚNIOR, J. O. Os opioides e a legislação. **Revista Dor**, São Paulo, v. 10, n. 4, out./nov./dez. 2009.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. **Farmacologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

RANG, H. P. *et al.* **Rang & Dale: Farmacologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

REAL, A. A. *et al.* Os efeitos da histerectomia sobre a sexualidade feminina. **Saúde**, Santa Maria, v. 38, n. 2, p. 123-130, 2012.

REICH, H. Issues surrounding surgical menopause. **Journal of Reproductive Medicine**, [s. l.], n. 46, v. 3, p. 297-306, 2001.

REZER, F.; OLIVEIRA, I. S.; FAUSTINO, W. R. Qualidade de vida de mulheres após

histerectomia radical. **Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança**, João Pessoa, v. 19, n. 3, p. 195-203, 2021.

RIELLA, M. C. **Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996.

SACKETT, D. L. Bias in analytic research. **Journal of Chronic Diseases**, Elmsford, v. 32, n. 1-2, p. 51-63, 1979.

SANTOS, C. C.; PIMENTA, C; NOBRE, M. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 15, n. 3, p. 508-511, jun. 2007.

SANTOS, V. J. **Modelagem farmacocinética-farmacodinâmica da morfina administrada através de bomba controlada pelo paciente no pós-operatório de revascularização do miocárdio**. 2008. 186 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas), Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil, 2008.

SBED. **Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor** [homepage na internet]. Projeto Brasil sem Dor. Disponível em: <https://sbed.org.br/institucional/projeto-brasil-sem-dor/> Acesso em: 30 dez. 2022.

SECHZER, P. H. Studies on pain with the analgesic demand system. **Anesthesia and Analgesia**, [s. l.], v. 50, p. 1-10, 1971.

SINATRA, R. Causes and consequences of inadequate management of acute pain. **Pain Med.**, Oxford, v. 11, n. 12, p. 1859-1871, 2010.

SWIFT, R. M.; LEWIS, D. C. Farmacologia da dependência e abuso de drogas. In: GOLAN, D. E. *et al.* **Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia**. 2 ed. Nova Quanabara, 2009, p. 260-278.

TANAKA, P. P. Estudo Comparativo entre o Modelo de Analgesia com Morfina Controlada pelo Paciente e com Cetoprofeno e Dipirona no Pós-Operatório de Colecistectomia. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, [s. l.], v. 48, n. 3, p. 191-197, 1998.

TRE, D. L.; CARTER, J. F. Histerectomia vaginal em pacientes sem prolapso uterino: análise de 150 casos. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 19, p. 267-274, 1996.

UDELSMANN, A.; DREYER, E. PCA: Analgesia Controlada pelo Paciente em Cirurgia Pediátrica. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, [s. l.], v. 44, n. 6, p. 371-377, 1994.

VALADAO, C. A. A.; DUQUE, J. C.; FARIAS, A. Administração epidural de opioides em cães. **Revista Ciência Rural**, Santa Maria, v. 32, n. 2, p. 347-355, abr. 2002.

VIEIRA, C.; BRÁS, M.; FRAGOSO, M. Opioides na dor oncológica e o seu uso em circunstâncias particulares: uma revisão narrativa. **Revista Científica da Ordem dos Médicos**, Portugal, v. 32, n. 5, p. 388-399, 2019.

VILLAR, A. S. E.; SILVA, L. R. O Sentimento de Mulheres Submetidas à Histerectomia e a Interferência na Vida Sexual. **Revista de Pesquisa: Cuidado é Fundamental**, Rio de Janeiro, v. 1, n. 2, p. 235-244, 2009.

WENDERS, W. Disponível em: <https://posgraduando.com/frases-celebres-para-monografias-dissertacoes-e-teses/>. Acesso em: 22 out. 2022.

WHALEN, K.; FINKEL, R.; PANAVELIL, T. A. **Farmacologia ilustrada**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

WILCOX, L. S. *et al.* Hysterectomy in the United States, 1988-1990. **Obstetrics and Gynecology**, Atlanta, v. 83, n. 4, p. 549-555, 1994.

ZINK, H. C. **Diccionario Pschyrembel de ginecología y obstetricia**. New York: de Gruyter, 1988.

APÊNDICE A - Coeficiente de Kappa

Resultado da seleção de artigos independentes por pares - confiabilidade entre avaliadores

Coeficiente de Kappa		Pesquisador RALS		Total
		Estudos incluídos	Estudos excluídos	
Pesquisador RFR	Estudos incluídos	10	0	10
	Estudos excluídos	2	852	854
	Total	12	852	864

Calculadora Estatística: <https://www.graphpad.com/quickcalcs/kappa1/>

Resultados:

Número de concordâncias observadas: 862 (99,77% das observações)

Número de concordâncias esperadas por acaso: 842,3 (97,49% das observações)

Kappa= 0,908

SE de kappa = 0,065

Intervalo de confiança de 95%: De 0,781 a 1,000

Uma via para interpretar kappa é com a escala abaixo:

Kappa < 0: Sem acordo Kappa entre 0,00 e 0,20: Ligeiro acordo

Kappa entre 0,21 e 0,40: Acordo justo

Kappa entre 0,41 e 0,60: Concordância moderada

Kappa entre 0,61 e 0,80:

Concordância substancial Kappa entre 0,81 e 1,00: Concordância quase perfeita

APÊNDICE B

Avaliação do risco de viés do estudo incluído através da ferramenta ROB-2

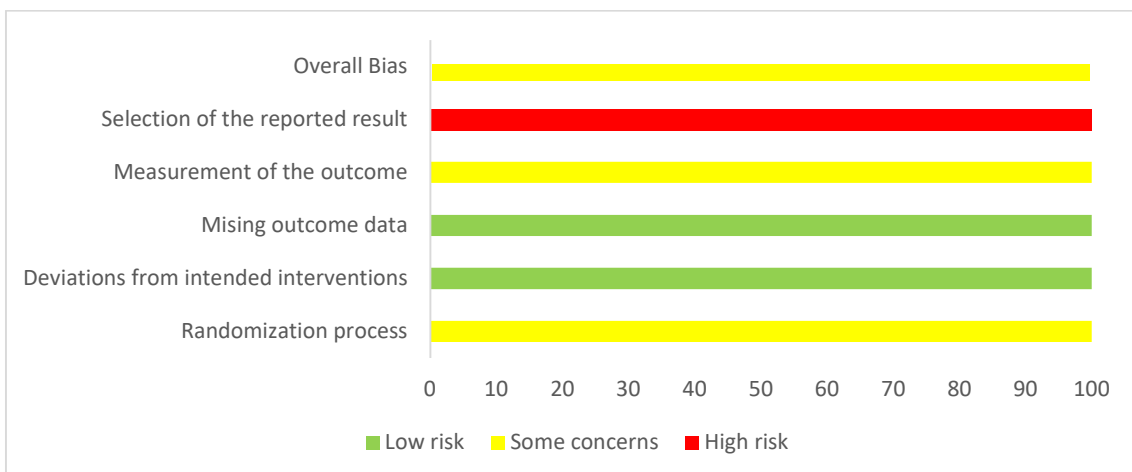
<u>Estudo</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Overall</u>
R K Parker; B Holtmann; P F White, 1991	!	+	+	!	-	!

Domínios:

- D1 Randomisation process
- D2 Deviations from the intended interventions
- D3 Missing outcome data
- D4 Measurement of the outcome
- D5 Selection of the reported result

Julgamento:

-  Low risk
-  Some concerns
-  High risk



Fonte: Elaborada pelos autores através da ferramenta ROB2 (2022).