

CAPÍTULO 52

DOI: <https://doi.org/10.58871/conbrasca.v4.52>

O USO DA MORFINA NO INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO: AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS RELEVANTES.

THE USE OF MORPHINE IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION: EVALUATION OF EFFICACY AND RELEVANT DRUG INTERACTIONS.

ARTUR CASTRO CHAGAS

Graduando em Enfermagem pela Universidade Federal do Maranhão¹

ANDRESSA PESTANA GOMES

Graduando em Enfermagem pela Universidade Federal do Maranhão¹

ARINA BARROS DO NASCIMENTO

Graduando em Farmácia pela Universidade Federal do Maranhão¹

CECÍLIA SALGADO LEITE MENEZES

Graduando em Enfermagem pela Universidade Federal do Maranhão¹

KARIANNA SOUSA BATISTA

Graduando em Enfermagem pela Universidade Federal do Maranhão¹

KLEVERSON FROZ SILVA

Graduando em Enfermagem pela Universidade Federal do Maranhão¹

MATHEUS VIEIRA DA COSTA

Graduando em Enfermagem pela Universidade Federal do Maranhão¹

PAULO RAFAEL SILVA SAMPAIO

Graduando em Farmácia pela Universidade Federal do Maranhão¹

RACHEL MELO RIBEIRO

Doutora em Biotecnologia pela Universidade Federal do Ceará²

RESUMO

Objetivo: Identificar na literatura atual o impacto cardíaco, a eficácia analgésica e as interações medicamentosas relacionadas ao uso de morfina em pacientes IAM. **Metodologia:** Trata-se de uma pesquisa com base em artigos publicados entre 2018 e 2023 na plataforma MEDLINE. Obteve-se 22 resultados, dos quais foram excluídas as publicações que não abordavam o tema ou estavam fora do período especificado. Selecionou-se 4 artigos que se adequaram integralmente à temática. **Resultados e discussão:** O primeiro estudo verificou que a morfina reduziu significativamente a lesão miocárdica e microvascular, no entanto, sua associação com metoclopramida não teve efeito significativo. O segundo artigo informa que o uso de ticagrelor

promoveu a redução da mortalidade e efeitos cardiovasculares, no entanto, sua associação com a morfina necessita de mais estudos. Outrossim, o terceiro ensaio afirma que o uso de GPI e morfina em IAMCSST submetidos a ICPP apresentou efeitos protetores contra trombose do stent. Já a quarta pesquisa observou que o tratamento com morfina aumenta o uso de inibidores GP IIb/IIIa, tendo menor fluxo TIMI 3 pré-ICP e mais sangramento, logo o uso criterioso de morfina é recomendado com analgésicos não opióides preferidos para dor aguda não intensa. **Considerações finais:** A administração de morfina em pacientes pós-IAM está relacionada a uma redução significativa de lesão cardíaca, sendo uma opção terapêutica vantajosa. No entanto, deve-se uma avaliação de risco-benefício quanto às interações medicamentosas.

Palavras-chave: infarto agudo do miocárdio; tratamento farmacológico; morfina.

ABSTRACT

Objective: To identify in the current literature the cardiac impact, analgesic efficacy and drug interactions related to the use of morphine in AMI patients. **Methodology:** This is a research based on articles published between 2018 and 2023 on the MEDLINE platform. 22 results were obtained, from which publications that did not address the topic or were outside the specified period were excluded. 4 articles were selected that fully adapted to the theme. **Results:** The first study found that morphine significantly reduced myocardial and microvascular injury, however, its association with metoclopramide had no significant effect. The second article reports that the use of ticagrelor promoted a reduction in mortality and cardiovascular effects, however, its association with morphine requires further studies. Furthermore, the third trial states that the use of GPI and morphine in STEMI undergoing PPCI had protective effects against stent thrombosis. The fourth research observed that treatment with morphine increases the use of GP IIb/IIIa inhibitors, resulting in lower pre-PCI TIMI 3 flow and more bleeding, therefore judicious use of morphine is recommended with preferred non-opioid analgesics for non-intense acute pain. **Final Considerations:** The administration of morphine in post-MI patients is related to a significant reduction in cardiac damage, making it an advantageous therapeutic option. However, a risk-benefit assessment regarding drug interactions must be carried out.

Keywords: acute myocardial infarction, pharmacological treatment; morphine.

1 INTRODUÇÃO

O Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) é uma condição patológica grave e emergencial que possui um acometimento de alta preponderância nas taxas de mortalidade e morbidade. Inicia-se com a formação de placas lipídicas e, posteriormente, de trombos que obstruem as artérias coronárias e afetam a irrigação do miocárdio. Sem vascularização, a musculatura cardíaca inicia um processo de necrose, tornando-a inviável.

Segundo o Ministério da Saúde, no Brasil, há cerca de 300 mil a 400 mil casos de IAM todos os anos. Estima-se que dentre 5 a 7 casos, há pelo menos um óbito registrado, conferindo ao infarto a maior letalidade do país. Nesse cenário, o Sistema Único de Saúde (SUS) ainda tem

registrado sobre crescentes casos dessa patologia no país no que tange às unidades emergenciais e de terapia intensiva.

Entre os fatores de risco fomentadores do IAM o estilo de vida caracteriza-se como o mais comum, principalmente quando associado a fatores genéticos. Entre eles: os maus hábitos de alimentação, obesidade, sedentarismo, estresse laboral, sobrecarga de trabalho e tabagismo. A maioria dos casos de hospitalização por IAM, apresentaram pelo um ou mais fatores de risco latente de possível intervenção ou modificável.

Com o avanço da dor aguda e da ansiedade em virtude do IAM, faz-se necessário traçar estratégias que minimizem as atividades simpáticas aliviando a vasoconstrição e o trabalho cardíaco desses pacientes. As estratégias farmacológicas usualmente traçadas tendem a antagonizar os receptores P2Y12, dessa forma, reduzindo os riscos de formação de trombos posteriormente à Intervenção Coronariana Percutânea (ICP).

Os opióides, como a morfina, estão entre os direcionamentos recomendáveis na administração intravenosa em casos de IAM por seus efeitos analgésicos, mitigador do trabalho respiratório, ansiedade e redução da intensa dor torácica. Todavia, a morfina manifesta efeitos adversos no sistema do trato gastrointestinal e minimiza a motilidade e quadros de vômitos, o que levanta discussões indubitáveis acerca da redução da absorção dos inibidores do receptor P2Y12 e desfavorecimento da farmacocinética dos antiplaquetários como o Ticagrelor, podendo interferir negativamente no quadro clínico de pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio.

Portanto, o objetivo do presente trabalho é identificar na literatura atual o impacto cardíaco, a eficácia analgésica e as possíveis interações medicamentosas relacionadas ao uso farmacológico da morfina em pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) como uma das terapias de primeira escolha nos atendimentos emergenciais do país.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica fundamentada em artigos publicados entre 2018 e 2023 na plataforma MEDLINE. Os descritores utilizados foram "infarto do miocárdio", "tratamento farmacológico" e "morfina" combinados por meio do operador booleano AND, de acordo com as diretrizes preconizadas no PRISMA. Inicialmente, foram identificados 22 trabalhos, dos quais foram excluídas as publicações que não tratavam do tema ou estavam fora do período estipulado. Após essa triagem, foram criteriosamente selecionados quatro artigos que abordaram de forma abrangente a temática em questão.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na tabela 1, consta o número de estudos encontrados entre o ano de 2018 e 2023, na base de dados MEDLINE.

Tabela 1. Quantidade de estudos por descritores em título ou resumo na base de dados MEDLINE, entre 2018 e 2023.

Descritores	Estudos
Infarto do Miocárdio	10
Tratamento farmacológico	5
Morfina	17
TOTAL	22

Fonte: Autores (2023)

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, observa-se que a base de dados MEDLINE engloba 22 estudos pertinentes ao tema. Contudo, apenas 4 estudos clínicos foram incorporados nesta revisão. Conseqüentemente, a Tabela 2 apresenta um resumo das características desses estudos, destacando o tipo de pesquisa, local de condução, objetivos e principais resultados.

Tabela 2. Estudos que abordam o uso da morfina no infarto agudo do miocárdio, sua eficácia e interações medicamentosas.

Título	Local de estudo	Tipo de estudo	Objetivos	Resultados	Referência
(1) Impact of Morphine Treatment With and Without Metoclopramide Coadministration on Myocardial and Microvascular Injury in Acute Myocardial Infarction: Insights From the Randomize	University Heart Center Lübeck - Alemanha	Ensaio clínico controlado; Estudo diagnóstico; Estudo observacional; Estudo prognóstico; Fatores de risco;	Investigar o impacto da morfina com e sem coadministração de metoclopramida na lesão miocárdica e microvascular após IAM avaliada por ressonância magnética cardíaca (RMC).	O tamanho do infarto foi significativamente menor no grupo que recebeu apenas morfina em comparação com os controles (porcentagem de massa ventricular esquerda, 15,5 versus 17,9; P = 0,047). Além disso, o número de pacientes com obstrução microvascular foi significativamente menor após a administração de morfina (28% versus 54%; P = 0,022) e a extensão da obstrução microvascular foi menor (porcentagem de massa	Stiermaier, T. et al; 2021.



d MonAMI Trial				ventricular esquerda, 0 versus 0,74; P = 0,037). Na análise de regressão multivariada, a administração de morfina foi independentemente associada a um risco reduzido de ocorrência de obstrução microvascular (odds ratio, 0,37; IC 95%, 0,14-0,93 [P = 0,035]). Não houve diferença significativa no tamanho do infarto (P = 0,491) e extensão (P = 0,753) ou presença (P = 0,914) de obstrução microvascular quando comparamos o grupo morfina + metoclopramida com o grupo controle.	
(2) Analgesic Efficacy and safety of Morphine versus methoxyflurane in patients with acute myocardial infarction: the rationale and design of the ANEMON-SIRIO 3 study: a multicentre, open-label, phase II, randomised clinical trial	Collegium Medicum, Bydgoszcz y - Polônia	Ensaio clínico controlado; Guia de prática clínica;	Testar a eficácia analgésica e a segurança do metoxiflurano em pacientes com SCA.	A terapia com ticagrelor reduz a mortalidade por todas as causas e as taxas de eventos cardiovasculares em comparação com o clopidogrel em pacientes com SCA, incluindo IAMCSST. A superioridade observada do ticagrelor sobre o clopidogrel na diminuição da taxa de eventos isquêmicos em pacientes com SCA foi atribuída a características farmacodinâmicas rápidas, potentes e uniformes. A ECS recomenda ticagrelor (dose de ataque de 180 mg, seguida de 90 mg duas vezes ao dia) em adição à aspirina em pacientes com SCA, independentemente da estratégia de tratamento inicial. As mesmas diretrizes recomendam o uso de agentes opioides titulados (morfina) como tratamento de escolha para o alívio da dor	Kubica, A. et al; 2021.



				<p>neste cenário clínico. O altamente possível impacto da interação morfina-ticagrelor nos resultados clínicos em pacientes com IAM nunca foi comprovado. O efeito negativo da interação medicamentosa pode possivelmente ser compensado por um efeito analgésico da morfina. Portanto, a substituição da morfina por outro analgésico não opióide altamente eficaz, que não enfraqueça e não retarde o efeito dos agentes antiplaquetários, pode melhorar a eficácia clínica do tratamento de pacientes com SCA.</p>	
<p>(3) Use of glycoprotein IIb/IIIa antagonists to prevent stent thrombosis in morphine-treated patients with ST-elevation myocardial infarction</p>	<p>Reino Unido</p>	<p>Guia de prática clínica</p>	<p>Avaliar o impacto do uso 'rotineiro' do antagonista da glicoproteína IIb/IIIa (GPI), orientado por diretrizes, em pacientes tratados com morfina submetidos a ICPP.</p>	<p>A utilização do GPI aumentou de 42,4% para 69,9% após a introdução da nova diretriz. Trombose de stent ocorreu em 1,3% (26/1947) pré-diretriz e 0,6% (7/1.244) pós-diretriz (P = 0,037). Dos 33 casos de trombose de stent, 90% (27/30) receberam morfina, dos quais 85,2% (23/27) não receberam GPI adjuvante. Registros completos para avaliação das taxas de sangramento em 30 dias estavam disponíveis apenas em 374 pacientes e, neste subconjunto, não houve diferença significativa nas taxas de sangramento moderado ou grave GUSTO antes vs. depois da introdução da diretriz local (1,7% vs 2,8%; P = 0,47), embora, em ambas as coortes combinadas, qualquer sangramento GUSTO tenha sido observado com mais frequência em pacientes</p>	<p>Zwart, B. et al; 2019.</p>

				tratados com GPI (21,8%) em comparação com aqueles que não receberam GPI (10,0%; P = 0,002)	
(4) Influence of intravenous fentanyl compared with morphine on ticagrelor absorption and platelet inhibition in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: rationale and design of the PERSEUS randomized trial	Atlantic - morphine Trial - França	Estudo observacional; Estudo prognóstico; Fatores de risco;	Investigar se a interação entre o uso de morfina e a resolução da elevação do segmento ST pré-intervenção coronária percutânea (pré-ICP) em pacientes com IAMCSST no estudo ATLANTIC está associada a diferenças nas características e no manejo dos pacientes.	O tempo desde a dor torácica até o eletrocardiograma e a carga de ticagrelor foi menor com morfina (ambos p = 0,01), mas não o tempo de isquemia total. Os pacientes tratados com morfina receberam mais frequentemente inibidores da glicoproteína IIb/IIIa (p = 0,002), tromboaspiração e implante de stent (ambos p < 0,001). Não foi encontrada diferença significativa entre os dois grupos em relação à resolução pré-ICP ≥ 70% do supradesnivelamento do segmento ST, morte, IAM, AVC, revascularização urgente e trombose aguda definitiva do stent. Pacientes tratados com morfina tiveram ausência de fluxo pré-ICP (TIMI) 3 (85,8% vs. 79,7%; p = 0,001) e tiveram sangramento maior TIMI (1,1% vs. 0,1%; p = 0,02)	Lapostolle F, et al; 2019.

Conforme Stiermaier, T. *et al* (2021), baseado em um ensaio clínico randomizado em pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), a administração de morfina reduziu significativamente a lesão miocárdica e microvascular, estando independentemente associada a um menor risco de ocorrência de Obstrução Microvascular (MVO). Em contraste, a administração combinada de morfina + metoclopramida não teve um efeito significativo no tamanho do infarto ou MVO em comparação com o placebo. Uma preocupação relevante é que a morfina pode retardar a absorção intestinal de inibidores de plaquetas orais, aumentando o risco de trombose de stent e eventos clínicos adversos. Estudos anteriores demonstraram que a administração de morfina pode retardar a absorção de inibidores de receptores P2Y, resultando

em um início retardado de inibição efetiva das plaquetas. Os achados do estudo corroboram esses efeitos colaterais da morfina e sugere que a coadministração de metoclopramida pode preservar a farmacocinética e farmacodinâmica dos inibidores de receptores P2Y.

No entanto, a falta de ensaios randomizados adequadamente alimentados com desfechos clínicos impede uma conclusão definitiva sobre o impacto desses efeitos na prática clínica. Portanto, os resultados do estudo atual, que utiliza imagem por ressonância magnética cardíaca (CMR) para avaliar a morfina no dano miocárdico e microvascular, fornecem insights valiosos sobre marcadores substitutos para o risco de eventos clínicos adversos.

Resultados de estudos não randomizados anteriores em pacientes com IAM com supradesnivelamento do segmento ST (STEMI) apresentaram resultados inconsistentes em relação à administração de morfina. Este estudo, o primeiro a investigar o impacto da morfina em pacientes com STEMI e IAM sem supradesnivelamento do segmento ST (NSTEMI) com um desenho randomizado, indica uma redução significativa do dano miocárdico e microvascular no grupo que recebeu morfina em comparação com o grupo placebo.

A aparente contradição, onde a administração de morfina resulta em menor dano, pode ser explicada pelo possível efeito cardioprotetor dos opióides no miocárdio. O condicionamento isquêmico remoto, embora promissor em modelos experimentais, não demonstrou consistentemente redução de eventos adversos em ensaios clínicos. A liberação endógena aprimorada de opióides tem sido proposta como um mecanismo chave para conferir proteção contra a lesão isquemia-reperfusão, e a morfina intravenosa atinge os mesmos receptores opióides envolvidos na transmissão de estímulos cardioprotetores.

No entanto, é importante notar que o grupo que recebeu morfina+metoclopramida não apresentou uma redução significativa no dano miocárdico e microvascular, levantando questões sobre uma possível interação medicamentosa ou diferenças nas características basais dos pacientes. Limitações do estudo incluem o tamanho da amostra, o desenho de centro único, a heterogeneidade da população de estudo e a alta taxa de desistência na análise de CMR devido a contra-indicações. Em vista dessas limitações, os resultados deste estudo devem ser considerados como geradores de hipóteses, destacando a necessidade de validação em investigações futuras com desenhos mais robustos e desfechos clínicos relevantes.

Kubica, A. *et al* (2021) desenvolveram um ensaio PLATO e demonstraram que a terapia com ticagrelor, um inibidor potente do receptor plaquetário P2Y₁₂, reduz a mortalidade por todas as causas e as taxas de eventos cardiovasculares em comparação com o clopidogrel em pacientes com SCA, incluindo infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAM com supra de ST). A superioridade observada do ticagrelor sobre o

clopidogrel na redução da taxa de eventos isquêmicos em pacientes com SCA tem sido atribuída a características farmacodinâmicas rápidas, potentes e uniformes.

As diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia (SEC) recomendam o uso de ticagrelor (dose de carga de 180 mg, seguida de 90 mg duas vezes ao dia) em conjunto com aspirina em pacientes com SCA, independentemente da estratégia de tratamento inicial. Essas mesmas diretrizes também recomendam o uso de agentes opioides titulados, como a morfina, como tratamento de escolha para o alívio da dor nesse contexto clínico.

No entanto, a possível interação entre a morfina e o ticagrelor e seu impacto nos desfechos clínicos em pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) ainda não foi comprovada. O efeito negativo da interação medicamentosa pode ser possivelmente equilibrado pelo efeito analgésico da morfina. Portanto, a substituição da morfina por outro analgésico não opioide altamente eficaz, que não enfraqueça nem atrase o efeito dos agentes antiplaquetários, pode melhorar a eficácia clínica do tratamento em pacientes com SCA.

Essa consideração ganha relevância ao ponderar o potencial comprometimento dos benefícios do ticagrelor pela presença da morfina, visto que a eficácia antiplaquetária pode ser fundamental nas fases iniciais do IAM. Portanto, a busca por alternativas analgésicas não opióides, que não prejudiquem a resposta antiplaquetária, pode representar uma abordagem terapêutica mais eficaz para otimizar os desfechos clínicos em pacientes com IAM. Mais pesquisas são necessárias para validar essa hipótese e fornecer diretrizes mais precisas para o tratamento de pacientes com SCA em relação ao uso concomitante de morfina e agentes antiplaquetários.

Segundo Zwart, B. *et al* (2019), o uso rotineiro de GPI em pacientes com IAMCSST (IAM com supra de ST) tratados com morfina e submetidos a intervenção coronária percutânea primária (ICPP) parece apresentar efeitos protetores contra a trombose do stent. Isso porque, com a introdução de uma nova diretriz no centro cardíaco terciário, houve um aumento do uso de GPI, enquanto que a ocorrência de trombose de stent, nesse mesmo período, sofreu uma redução. Contudo, dentre aqueles pacientes com trombose de stent que estavam fazendo uso de morfina, uma amostra muito pequena recebeu GPI adjuvante, tornando difícil constatar com precisão a associação positiva dos efeitos da morfina + GPI.

Ademais, não houve diferença significativa nas taxas de sangramento moderado ou grave GUSTO antes e depois da introdução da diretriz local, mas foi evidenciado que qualquer sangramento GUSTO ocorreu com mais frequência em pacientes tratados com GPI em comparação com aqueles que não receberam. O uso 'rotineiro' do antagonista da glicoproteína

Iib/IIIa, por inibir a via da coagulação, a longo prazo pode deixar o indivíduo mais suscetível a sangramentos.

A morfina pode retardar a absorção de inibidores P2Y12 em pacientes com infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (STEMI), o que se constitui como um risco aumentado de trombose do stent após intervenção coronária percutânea primária (ICPP). Portanto, o impacto real da terapia com GPI em pacientes com ICPP tratados com morfina ainda necessita de estudos em larga escala para estabelecer o risco-benefício geral morfina e para avaliar estratégias alternativas para prevenir a trombose aguda do stent nesses pacientes, tendo em vista que o mecanismo de ambos os compostos parecem exibir efeitos opostos na regulação da coagulação sanguínea. Dessa forma, investigações mais aprofundadas devem analisar a associação da morfina + GPI como uma alternativa de mitigar o risco decorrente do uso de morfina e promover uma melhora do quadro clínico de pacientes com IAMCSST.

Lapostolle F, *et al* (2019) em um estudo multicêntrico e randomizado sobre a interação entre morfina e ticagrelor na intervenção coronária percutânea primária no Infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST), apresenta que o uso de morfina afeta negativamente os receptores orais de adenosina difosfato (ADP). Neste estudo, a morfina foi usada em 921 de 1862 pacientes (49,5%), que receberam 180 mg ± morfina. Foi observado que pacientes tratados com morfina receberam mais frequentemente os inibidores da glicoproteína Iib/IIIa, tromboaspiração e implantação de stent, não sendo encontrada diferença significativa entre os dois grupos em relação à resolução pré-ICP $\geq 70\%$ do supradesnivelamento do segmento ST, morte, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, revascularização urgente e trombose aguda definitiva do stent. Em maior grau, pacientes tratados com morfina tiveram ausência de fluxo pré-ICP Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI 3) (85,8% vs. 79,7%) e tiveram sangramento maior TIMI (1,1% vs. 0,1%). Os resultados sugerem que o tratamento com morfina aumenta o uso de inibidores GP Iib/IIIa, apresentam menor fluxo TIMI 3 pré-ICP e mais sangramento. O uso criterioso de morfina é recomendado com analgésicos não opióides preferidos para dor aguda não intensa.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A administração de morfina em pacientes pós IAM está relacionada a uma redução significativa de lesão cardíaca, podendo ser uma opção vantajosa na terapia destes pacientes, apesar de ainda serem necessários desfechos clínicos concretos em estudos randomizados que levem a uma conclusão definitiva. Além disso, deve-se ter cautela quanto às interações

medicamentosas que podem ocorrer com o uso concomitante de morfina e outros medicamentos como o ticagrelor, sendo necessário uma sólida avaliação risco-benefício, para que haja o melhor desfecho clínico possível.

REFERÊNCIAS

DEGRAUWE, S. et al. Influence of intravenous fentanyl compared with morphine on ticagrelor absorption and platelet inhibition in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: rationale and design of the PERSEUS randomized trial. **Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother**, p. 158–163, 2019.

KUBICA, A. et al. ANalgesic Efficacy and safety of MORphiNe versus methoxyflurane in patients with acute myocardial infarction: the rationale and design of the ANEMON-SIRIO 3 study: a multicentre, open-label, phase II, randomised clinical trial. **BMJ Open**, p. e043330–e043330, 2021.

STIERMAIER, T. et al. Impact of Morphine Treatment With and Without Metoclopramide Coadministration on Myocardial and Microvascular Injury in Acute Myocardial Infarction: Insights From the Randomized MonAMI Trial. **J Am Heart Assoc**, p. e018881–e018881, 2021.

ZWART, B. et al. Use of glycoprotein IIb/IIIa antagonists to prevent stent thrombosis in morphine-treated patients with ST-elevation myocardial infarction. **Platelets**, p. 174–178, 2020.