

## EFEITOS INSIDIOSOS DOS OPIOIDES EM PACIENTES COM INFARTO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

### INSIDIOUS EFFECTS OF OPIOIDS IN INFARCTED PATIENTS: AN INTEGRATIVE REVIEW

### EFFECTOS INSIDIOSOS DE LOS OPIOIDES EN PACIENTES INFARTADOS: UNA REVISIÓN INTEGRATIVA

Tallita Lougon Duarte<sup>1</sup>  
Ana Beatriz Ferreira da Silva<sup>2</sup>  
Thiago Mendes dos Santos<sup>3</sup>  
Alysson Alvarenga Souto Cunha<sup>4</sup>  
Gabriel Caetano de Almeida<sup>5</sup>  
Lahis Werneck Villagra<sup>6</sup>

**RESUMO:** Este artigo aborda os efeitos do uso da morfina no tratamento da síndrome coronariana aguda (SCA), uma condição que continua sendo uma das principais causas de morbimortalidade em adultos. O objetivo foi investigar se a morfina oferece benefícios ou prejudica pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST), especialmente em relação à interação com inibidores de receptores plaquetários P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>. A metodologia incluiu uma revisão integrativa de literatura, utilizando as bases de dados PubMed e LILACS. Após aplicar critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 27 artigos relevantes. O estudo constatou que a morfina, ao aliviar a dor e a ansiedade, pode reduzir a atividade simpática e o trabalho cardíaco, mostrando efeitos cardioprotetores. Contudo, foram observados efeitos adversos significativos, como a diminuição da absorção gastrointestinal dos antiplaquetários, o que compromete sua eficácia e pode aumentar o risco de eventos isquêmicos e mortalidade. As conclusões indicam que, apesar dos benefícios na analgesia, a morfina apresenta interações medicamentosas preocupantes com antiplaquetários, levando à necessidade de explorar alternativas terapêuticas. Isso ressalta a importância de revisar o uso de morfina em pacientes com IAMCSST para minimizar riscos e melhorar os desfechos clínicos.

361

**Palavras-chave:** Síndrome Coronariana Aguda. Opioides. Infarto Agudo do Miocárdio.

<sup>1</sup>Discente de Medicina. Universidade de Vassouras (UNIVASSOURAS).

<sup>2</sup>Discente de Medicina Universidade de Vassouras (UNIVASSOURAS).

<sup>3</sup>Discente de Medicina da Universidade de Vassouras (UNIVASSOURAS).

<sup>4</sup>Discente de Medicina Universidade de Vassouras (UNIVASSOURAS).

<sup>5</sup>Discente de Medicina Universidade de Vassouras (UNIVASSOURAS).

<sup>6</sup>Doscente de medicina Universidade de Vassouras. Coordenadora da Liga de Cardiologia.

**ABSTRACT:** This article addresses the effects of morphine use in the treatment of acute coronary syndrome (ACS), a condition that remains one of the leading causes of morbidity and mortality in adults. The aim was to investigate whether morphine offers benefits or harms to patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI), particularly regarding its interaction with P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> platelet receptor inhibitors. The methodology included an integrative literature review using the PubMed and LILACS databases. After applying inclusion and exclusion criteria, 27 relevant articles were selected. The study found that morphine, by alleviating pain and anxiety, can reduce sympathetic activity and cardiac workload, demonstrating cardioprotective effects. However, significant adverse effects were observed, such as reduced gastrointestinal absorption of antiplatelet agents, compromising their efficacy and potentially increasing the risk of ischemic events and mortality. The conclusions indicate that, despite its benefits in pain relief, morphine presents concerning drug interactions with antiplatelet agents, highlighting the need to explore alternative therapeutic options. This underscores the importance of reassessing morphine use in STEMI patients to minimize risks and improve clinical outcomes.

**Keywords:** Acute Coronary Syndrome. Opioids. Acute Myocardial Infarction.

**RESUMEN:** Este artículo aborda los efectos del uso de la morfina en el tratamiento del síndrome coronario agudo (SCA), una condición que sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en adultos. El objetivo fue investigar si la morfina ofrece beneficios o perjudica a los pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST), especialmente en relación con la interacción con los inhibidores de los receptores plaquetarios P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>. La metodología incluyó una revisión integrativa de la literatura, utilizando las bases de datos PubMed y LILACS. Tras aplicar criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 27 artículos relevantes. El estudio constató que la morfina, al aliviar el dolor y la ansiedad, puede reducir la actividad simpática y la carga de trabajo cardíaca, mostrando efectos cardioprotectores. Sin embargo, se observaron efectos adversos significativos, como la disminución de la absorción gastrointestinal de los antiplaquetarios, lo que compromete su eficacia y puede aumentar el riesgo de eventos isquémicos y mortalidad. Las conclusiones indican que, a pesar de los beneficios en la analgesia, la morfina presenta interacciones farmacológicas preocupantes con los antiplaquetarios, lo que subraya la necesidad de explorar alternativas terapéuticas. Esto destaca la importancia de revisar el uso de morfina en pacientes con IAMCEST para minimizar riesgos y mejorar los resultados clínicos.

**Palabras clave:** Síndrome Coronaria Aguda. Opioides. Infarto Agudo de Miocardio.

## INTRODUÇÃO

A síndrome coronariana aguda (SCA) trata-se de uma das principais causas de morbimortalidade nos adultos. Com isso, é importante instalar precocemente medidas como a restauração da perfusão coronariana, com o objetivo de limitar a necrose miocárdica na fase aguda do infarto (KUNECKI M, et al., 2017). Apesar do melhor prognóstico do infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST) relatado atualmente,

ainda há evolução para desfechos como a insuficiência cardíaca (LE CORVOISIER T, et al., 2017).

Na fase inicial IAMCSST, há ativação plaquetária, a qual é responsável pela origem dos trombos (XANTHOPOULOU I, et al., 2015). Diante disso, Adamski P, et al. (2019) afirmam que um dos pilares da terapia da SCA, tanto no tratamento invasivo, quanto no conservador é o uso de inibidores de receptores plaquetários P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> em combinação com a aspirina, já que um dos principais mediadores primários da agregação é a adenosina-50-difosfato, também conhecida como ADP (HOBL EL, et al., 2016). Xanthopouloul I, et al. (2015) afirmaram em seu estudo que os fármacos mais utilizados são: Clopidogrel, Prasugrel e Ticagrelor.

Ainda a respeito da inibição plaquetária, o ticagrelor está relacionado a mais benefícios devido aos efeitos mais rápidos e à maior potência, tendo, conseqüentemente, menos eventos aterotrombóticos, inclusive na intervenção coronariana percutânea primária, abreviada como ICPP (FRANCHI F, et al., 2015). Caso não haja o uso de fármacos para a inibição plaquetária, podem haver conseqüências como: trombose de stent, além do risco aumentado de infarto do miocárdio e óbito, principalmente naqueles que sofrem a intervenção coronária percutânea, sendo ICP sua sigla (ADAMSKI P, et al., 2019).

Outro ponto relevante é a dor torácica e a ansiedade, relacionadas à ativação do sistema nervoso simpático e, portanto, causam aumento do trabalho cardíaco (KUBICA A, et al., 2021). Além desses sintomas, também pode ocorrer taquicardia e estresse (CHARPENTIER S, et al., 2020). Por essa razão é extremamente importante aliviar esses sintomas, a fim de equilibrar a dicotomia entre consumo e oferta de oxigênio (KUBICA A, et al., 2021).

Aparentemente, há atividade cardioprotetora desempenhada pelo sistema opioide, incluindo eventos isquêmicos. Esses receptores são ativados principalmente em resposta ao estresse (emocional, físico e metabólico), tendo importância, sobretudo, em relação à isquemia e à hipoxemia (HEADRICK JP, et al., 2015).

Sob o pretexto de alívio da dor, o uso da morfina na SCA acontece desde o século XX, sendo recomendado para o manejo da dor em pacientes com SCACSST (FURTADO RHM, et al., 2020). As diretrizes da European Society of Cardiology (ESC) e American College of Cardiology (ACC) recomendam como escolha para alívio da dor na SCA. A diminuição algica nestes pacientes tem como objetivos: redução da atividade simpática, prevenção da vasoconstrição e aumento do trabalho miocárdico (KUBICA J, et al., 2015).

A morfina possui propriedades analgésicas tanto na SCA, como a nível respiratório, na diminuição da ansiedade (KUBICA A, et al., 2021). Ainda há relatos de que o uso de morfina após cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) melhora a função ventricular esquerda, tendo efeito semelhante com o Remifentanil (LE CORVOISIER T, et al., 2017). Porém, mesmo com os benefícios da analgesia e sedação, há eventos adversos: vômitos e redução da motilidade GI (KUBICA A, et al., 2021). Além de hipotensão, bradicardia e depressão respiratória (KUBICA J, et al., 2015).

Por outro lado, cabe ressaltar a interação da morfina com os inibidores do receptor plaquetário P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>, a qual diminui a absorção gastrointestinal, a concentração de metabólitos ativos e reduz a atividade antiplaquetária. Há alguns métodos descritos para mitigar essa interação: administração de inibidores do receptor glicoproteína IIb/IIIa (LE CORVOISIER T, et al., 2017). Além de relato do uso de fentanil, lidocaína, paracetamol IV e metoxiflurano (tratamento da dor traumática aguda) como alternativas (KUBICA A, et al., 2021). Outra preocupação relevante foi maior índice de eventos isquêmicos naqueles que utilizaram morfina e clopidogrel (FURTADO RGM, et al., 2020).

Diante disso, estudos são necessários para identificar estratégias relacionadas à melhor inibição plaquetária em procedimentos como a ICP em pacientes com IAMCSST, associado à analgesia adequada (FRANCHI F, et al., 2015). O objetivo do presente trabalho consiste em elucidar os efeitos benéficos ou não do uso da morfina no contexto de SCA.

## METODOLOGIA

Este trabalho consiste em um estudo retrospectivo, qualitativo e transversal, executado por meio de uma revisão integrativa de literatura. Foram analisadas as bases de dados National Library of Medicine (PubMed) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). A busca por artigos foi realizada usando os descritores: “Morphine”, “Infarct”, utilizando-se o operador Booleano “AND”. Para a realização da revisão, seguiram-se as seguintes etapas: definição do tema; escolha dos parâmetros de inclusão e elegibilidade; definição dos critérios de inclusão e exclusão; análise das publicações nas bases de dados; análise das informações encontradas; exposição dos resultados. Foram incluídos no estudo artigos publicados nos últimos 10 anos (2014-2024); nos idiomas português e inglês; de acesso livre, gratuitos e cujos estudos eram dos tipos: Estudo clínico, ensaio clínico, estudo comparativo,

estudo observacional, estudo clínico randomizado, revisão sistemática integrativa, revisão sistemática e revisão. Foram excluídos artigos sem embasamento claro das informações teóricas utilizadas, que não abordavam a relação dos efeitos insidiosos de opióides em pacientes infartados

## RESULTADOS

Os artigos encontrados no Pubmed e LILACS totalizaram 676, dentre os quais 669 artigos no Pubmed e 7 artigos no LILACS. Foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão e, ao final, foram selecionados 27 artigos no PubMed e nenhum do LILACS, de acordo com a relevância com o tema, tais quais foram excluídos após leitura de títulos e resumos, conforme o Fluxograma (Figura 1). Os estudos selecionados foram de ensaio clínico, estudo comparativo, estudo observacional, ensaio clínico randomizado, revisão sistemática integrativa, revisão sistemática.

Dos artigos, extraíram-se as seguintes informações: O pilar do tratamento da síndrome coronariana aguda envolve a dupla antiagregação plaquetária (Aspirina e inibidores do receptor plaquetário P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>), terapia que reduz índices de mortalidade cardiovascular por infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular encefálico, destacando-se a ação do ticagrelor, por reduzir, ainda, a mortalidade por todas as causas. Cabe ressaltar também que a dor e ansiedade correlacionam-se com a ativação simpática, vasoconstrição e aumento do trabalho miocárdico. Por isso, o controle da dor se faz necessário e, portanto, ainda há ampla utilização da Morfina.

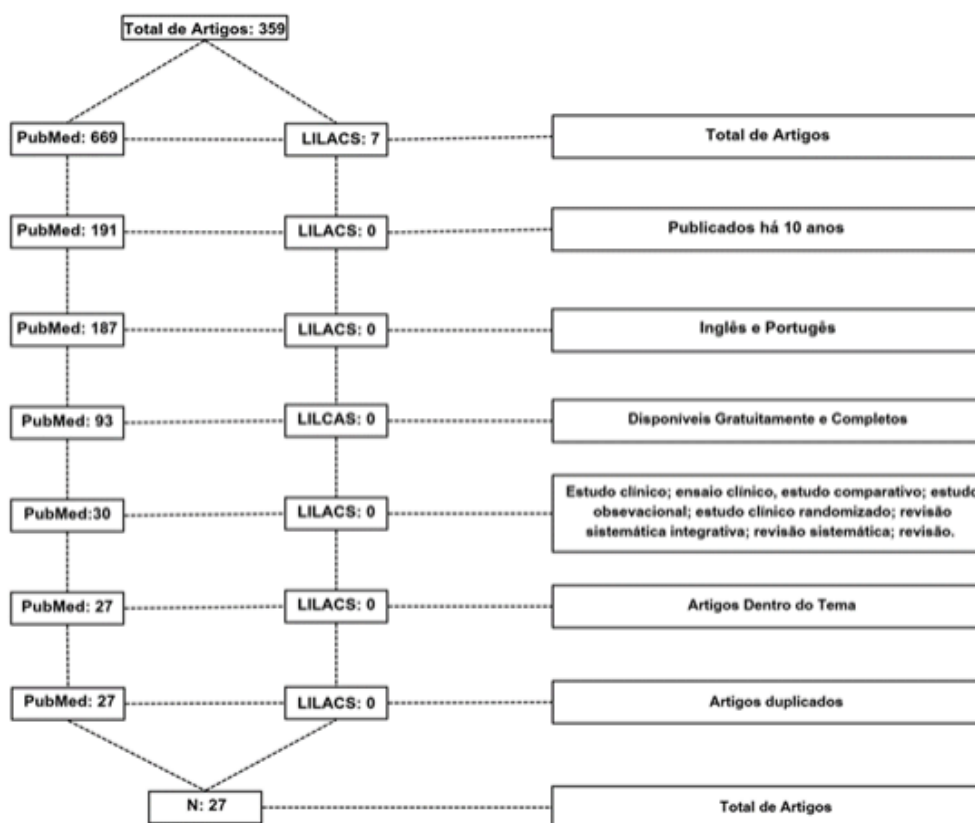
365

Alguns artigos mostraram benefícios secundários ao uso da Morfina, dentre os quais: aumento da resistência mitocondrial à sobrecarga de cálcio, proteção do fenômeno de isquemia-reperusão, redução da isquemia miocárdica na sua administração durante a intervenção coronariana percutânea (ICP) eletiva, melhor recuperação ventricular esquerda, efeito vasodilatador com conseqüente melhora dos sintomas congestivos pulmonares, bem como redução da pré e pós-carga e, portanto, menor demanda de oxigênio, além de efeitos de inibição simpática (Reduzindo o trabalho cardíaco) e decréscimo de fatores como: dor e ansiedade. Dos efeitos mencionados, o mais encontrado foi: inibição do efeito simpático, da dor e da ansiedade (9 artigos).

Porém, destacam-se os seguintes eventos adversos relacionados à morfina: hipotensão, bradicardia, depressão respiratória, vômitos e atividade anormal da musculatura

gastrointestinal (Redução da motilidade gastrointestinal), o que afeta diretamente na farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos orais administrados, a exemplo dos inibidores de receptor plaquetário P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> (Clopidogrel, Prasugrel e Ticagrelor). Por reduzir o esvaziamento gástrico, diminui a absorção dessa classe e, portanto, reduz o nível plasmático e a concentração de metabólito ativo, tendo como consequência a diminuição do efeito antiplaquetário. Por isso, há estudos que mostraram maior risco de re-infarto naqueles que foram pré-tratados com a morfina, bem como aumento da mortalidade e isquemia recorrente. Dos resultados analisados, o mais citado nos estudos foi a interação medicamentosa da morfina com os inibidores do receptor plaquetário P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>, presente em 21 dos 27 artigos e é importante salientar que em 9 artigos houve aumento da taxa de mortalidade, sobretudo por isquemia recorrente.

**Figura 1.** Fluxograma dos artigos selecionados para o estudo nas bases de dados PubMed e LILACS:



**Fonte:** Fluxograma elaborado pelos autores, 2024

## DISCUSSÃO

Por meio dos estudos avaliados, cabe ressaltar que há efeitos benéficos e eventos adversos relacionados ao uso dos opioides na SCA. Dentre os resultados mais encontrados, os efeitos positivos são: inibição do sistema simpático, da dor e da ansiedade (HEADRICK JP, et al., 2015). Por outro lado, os eventos adversos mais analisados foram: retardo da ação dos antiplaquetários orais e aumento da morbimortalidade (KUBICA J, et al., 2015).

Primeiramente, há efeitos benéficos dos opioides na SCA, uma vez que atuam nos receptores de membrana das células cardíacas humanas ( $\mu$  e  $\delta$ ), exercendo cardioproteção muscular (KUNECKI M, et al., 2017). Além disso, impacta positivamente em desfechos como: apoptose/ infarto, arritmogênese, disfunção contrátil e inflamação. Além disso, há aumento dos níveis de opioides em situações de isquemia ou hipóxia, os quais induzem à formação de fenótipos metabolicamente eficientes, melhora da sensibilidade à insulina e do metabolismo da glicose, ativação simpatoadrenal, imunomodulação e aumento da tolerância à dor em momentos de extremo estresse (HEADRICK JP, et al., 2015).

Ainda, cabe ressaltar que a morfina é recomendada nas diretrizes ESC e American College of Cardiology (ACC) e American Heart Association (AHA) como tratamento de escolha classe CI para mitigar a dor no contexto de IAM. Apesar de ser feita essa recomendação, baseia-se apenas em consenso de especialistas no intuito de: aliviar a dor, diminuir a ação simpática, prevenir a vasoconstrição, reduzir a carga de trabalho cardíaca, além de atuar no alívio da dispneia e da ansiedade (KUBICA J, et al., 2015).

Em contraste, há efeitos adversos do uso dos opioides, sobretudo a interação medicamentosa existente entre a morfina e os inibidores do receptor plaquetário P2Y<sub>12</sub> via oral, uma vez que a morfina age nos receptores opioides  $\mu$  (IBRAHIM K, et al., 2018). inibindo o esvaziamento gástrico e o tempo de trânsito oral-cecal, o que prejudica a absorção dos antiplaquetários e reduz suas concentrações plasmáticas, já que diminui os metabólitos ativos dos fármacos (FRANCHI F, et al., 2015) e isso implica em preocupação quanto a futuras oclusões trombóticas (CHEN A, et al., 2018). Há, ainda, outras causas relacionadas ao retardo da absorção de drogas antiplaquetárias, como: aumento da ativação do sistema simpático, náuseas e vômitos (XANTHOPOULOU I, et al., 2015). Os efeitos supramencionados foram observados em estudos randomizados, atuando sobre a farmacocinética do ticagrelor, clopidogrel e prasugrel, mas não da aspirina (KUBICA A, et al., 2021).

Outro dado relevante quanto aos aspectos negativos dos opioides consiste no aumento da morbimortalidade, demonstrado no registro CRUSADE, no qual pacientes tratados com clopidogrel e morfina em associação ou não com a nitroglicerina apresentaram maior mortalidade e recidiva do infarto do miocárdio (KUBICA J, et al., 2016). Além disso, por inibir o esvaziamento gástrico e diminuir a ação de drogas orais, pode resultar em aumento da mortalidade por eventos trombóticos (HOBL EL, et al., 2016).

Diante disso, há necessidade de investigar metodologias terapêuticas alternativas para o tratamento da dor na SCA. Considera-se, para isso, a substituição por outros opioides como o fentanil, porém o estudo PACIFY mostra que o fentanil reduz a ação do ticagrelor e leva a mais danos ao miócito cardíaco (FURTADO RHM, et al., 2020). Outros analgésicos foram citados nos estudos avaliados: óxido nitroso/ gás oxigênio como mistura equimolar, paracetamol 8 e bloqueadores dos receptores de glicoproteína (GP) IIb/IIIa, porém não foram o suficiente para superar o “efeito morfina” (KUBICA A, et al., 2021).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise sobre o uso de opioides na síndrome coronariana aguda (SCA) revela tanto benefícios quanto riscos. A morfina, por exemplo, oferece cardioproteção ao aliviar a dor, reduzir a ansiedade e a resposta simpática, fatores essenciais no manejo da SCA. No entanto, seu uso pode resultar em complicações, como o aumento do risco de eventos trombóticos, devido principalmente à interação com antiplaquetários orais, o que compromete a eficácia desses medicamentos. A necessidade de cautela no uso da morfina é reforçada por estudos, como o registro CRUSADE, que associam seu uso a uma maior taxa de morbimortalidade. Alternativas como o fentanil foram investigadas, mas ainda não há consenso quanto à sua segurança em comparação à morfina. Dessa forma, é fundamental que novas pesquisas sejam conduzidas para identificar abordagens terapêuticas mais eficazes e com maior perfil de segurança para o tratamento da dor na SCA, visando minimizar os riscos e melhorar os desfechos clínicos.

## REFERÊNCIAS

1. ADAMSKI P, Buszko K, Sikora J, Niezgoda P, Fabiszak T, Ostrowska M, et al: Determinants of high platelet reactivity in patients with acute coronary syndromes treated with ticagrelor. *Scientific Reports Nature*. Mar, 2019. 9(1): 3924.



2. CHARPENTIER S, Galinski M, Bounes V, Ricard-Hibon A, El-Khoury C, Elbaz M, et al: Nitrous oxide/oxygen plus acetaminophen versus morphine in ST elevation myocardial infarction: open-label, cluster-randomized, non-inferiority study. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*. May, 2020. 28(1): 36.
3. CHEN A, Shariati F, Chan T, Lebowitz D: A Review of Adverse Outcomes Following Intravenous Morphine Usage for Pain Relief in Acute Coronary Syndrome. *Cureus*. Sep, 2018. 10(9): e3246.
4. FRANCHI F, Rollini F, Cho JR, Bhatti M, DeGroat C, Ferrante E, et al: Impact of escalating loading dose regimens of ticagrelor in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovascular Interventions*. Sep, 2015. 8(11):1457-67.
5. FURTADO RHM, Nicolau JC, Guo J, Im K, White JA, Sabatine MS, et al: Morphine and cardiovascular outcomes among patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes undergoing coronary angiography. *Journal of the American College of Cardiology*. Jan, 2020. 75(3): 289-300.
6. GOLBA KS: Effects of endogenous cardioprotective mechanisms on ischemia-reperfusion injury. *Postepy Hig Med Dosw*. Jan, 2017. 71(0): 20-31.
7. HEADRICK JP, See Hoe LE, Du Toit EF, Peart JN: Opioid receptors and cardioprotection – ‘opioidergic conditioning’ of the heart. *British Journal of Pharmacology*. Apr, 2015. 172(8): 2026-50.
8. HOBL EL, Reiter B, Schoergenhofer C, Schwameis M, Derhaschnig U, Lang IM, et al: Morphine interaction with prasugrel: a double-blind, cross-over trial in healthy volunteers. *Clinical Research in Cardiology*. Apr, 2016. 105(4):349-55.
9. IBRAHIM K, Shah R, Goli RR, Kickler TS, Clarke WA, Hasan RK, et al: Fentanyl delays the platelet inhibition effects of oral ticagrelor: Full report of the PACIFY randomized clinical trial. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. Aug, 2018. 118(8): 1409-18.
10. KUBICA A, Kosobucka A, Niezgoda P, Adamski P, Buszko K, Lesiak M, 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*. Mar, 2021. 11(3): e043330.
11. KUBICA J, Adamski P, Ostrowska M, Koziński M, Obońska K, Laskowska E, et al: Influence of morphine on pharmacokinetics and pharmacodynamics of T-

- ticagrelor in patients with acute myocardial infarction (IMPRESSION): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. Apr, 2015. 29 (16): 198.
12. KUBICA J, Adamski P, Ostrowska M, Sikora J, Kubica JM, Sroka WD: Morphine delays and attenuates ticagrelor exposure and action in patients with myocardial infarction: the randomized, double-blind, placebo-controlled IMPRESSION trial. *European Heart Journal*. Jan, 2016. 37(3): 245-52.
  13. KUNECKI M, Plazak W, Podolec P: Effects of endogenous cardioprotective mechanisms on ischemia-reperfusion injury. *Postepy Hig Med Dosw*. Jan, 2017. 71(0): 20-31.
  14. LE CORVOISIER P, Gallet R, Lesault PF, Audureau E, Paul M, Ternacle J, et al: Intra-coronary morphine versus placebo in the treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction: the MIAMI randomized controlled Trial. *BMC Cardiovascular Disorders*. Oct, 2018. 18(1): 193.
  15. XANTHOPOULOU I, Davlouros P, Tsigkas G, Koutsogiannis N, Patsilinakos S, Deftereos S, et al: Factors affecting platelet reactivity 2 hours after P2Y12 receptor antagonist loading in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction – impact of pain-tolLoading time. *Circulation Journal*. Nov, 2015. 80(2): 442-49.