

Análise da interação farmacológica e eficácia da morfina perante pacientes com síndrome coronariana aguda: revisão sistemática

Analysis of pharmacological interaction and morphine efficacy in patients with acute coronary syndrome: systematic review

Mario Henrique Quim Ferreira¹, Beatriz Cheregati Fumagalli², Pedro Ribeiro de Camargo¹, Ana Eliza Garcia¹, Leonardo de Andrade Parisi¹, Pedro Henrique Silva¹, Thiago de Souza Rosa¹

Resumo

Introdução: A síndrome coronariana aguda está cada vez mais presente na rotina de pronto socorros em todo mundo. Tendo em vista sua alta incidência procuram-se medidas terapêuticas que comprovadamente assegure maior sobrevivência no atendimento emergencial deste paciente. **Objetivo:** descrever os resultados que a literatura tem apresentado sobre a função e interações da morfina com antiagregantes plaquetários no tratamento do infarto agudo do miocárdio. **Metodologia:** foram feitas pesquisas no banco de dados da Scielo e Pubmed em fevereiro de 2019 em torno do uso e interação da morfina com inibidores da agregação plaquetária dependentes da ação da adenosina difosfato (ADP). **Discussão e Conclusão:** os resultados indicam que a associação destas duas medicações leva a um prejuízo final do prognóstico e sobrevivência do paciente, bem como a utilização isolada do analgésico não parece fornecer benefícios tão evidentes que justifiquem seu uso.

Descritores: Morfina, Síndrome coronariana aguda, Inibidores de agregação de plaquetas, Infarto do miocárdio

Abstract

Introduction: Acute coronary syndrome is increasingly present in the emergency room routine worldwide. In view of its high incidence, therapeutic measures are sought that

are coming to ensure longer survival in emergency care of this patient. **Objective:** To describe the results that the literature has presented on the function and interactions of morphine with antiplatelet agents in the treatment of acute myocardial infarction. **Methodology:** Research was conducted in the Scielo and Pubmed database in February 2019 on the use and interaction of morphine with adenosine diphosphate-dependent platelet aggregation inhibitors (ADP). **Discussion and Conclusion:** The results indicate that the combination of these two medications leads to a final impairment of prognosis and patient survival, and the use of analgesic alone does not seem to provide such obvious benefits that justify its use.

Keyword: Morphine, Acute coronary syndrome, Platelet aggregation inhibitors, Myocardial infarction

Introdução

As doenças cardiovasculares (DCV) representam a maior causa de mortalidade no Brasil e no mundo⁽¹⁻³⁾. Entre as DCV, a doença isquêmica do miocárdio está entre as mais prevalentes⁽⁴⁾. Para isso, a clínica atual tem objetivado otimizar o diagnóstico precoce bem como o tratamento eficaz, afim de atenuar a morbimortalidade deste tipo de acometimento⁽¹⁻²⁾.

Segundo os dados apresentados pelo Departamento de Informações do Sistema Único de Saúde (DATASUS), referentes a 2016, as três principais causas de óbito no Brasil foram as doenças relacionadas ao aparelho circulatório (25%), neoplasias (19,5%) e causas externas (18,1%). Dentre as alterações circulatórias, o infarto agudo do miocárdio (IAM) representa isoladamente predominância de 7,7% do total.

Conduta Atual para Infarto Agudo Miocárdio

A abordagem inicial do IAM deve ser feita assim que concluído o diagnóstico. Sua precocidade é ne-

1. Médico graduado pela Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE). Presidente Prudente – SP - Brasil

2. Acadêmico da Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE). Curso de Graduação em Medicina. Presidente Prudente – SP - Brasil

Trabalho realizado: Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE). Curso de Graduação em Medicina. Presidente Prudente – SP - Brasil

Endereço para correspondência: Mario Henrique Quim Ferreira. R. José Bongiovani, 700 - Cidade Universitária, Pres. Prudente - SP, 19050-920. E-mail: mhquim@hotmail.com

cessária em função do risco de mortalidade que ela acarreta, sendo que 45 a 60% ocorrem na primeira hora e 80% ao longo das 24 horas seguintes aos sintomas⁽⁵⁾. Após a confirmação de IAM através da clínica, resultado eletrocardiográfico e marcadores bioquímicos, a conduta deve ser precisa, seguindo rigorosamente os protocolos.

A princípio, ações devem ser tomadas afim de evitar o aumento da hipóxia tecidual, dentre elas:

1. Administração de oxigênio em indivíduos de saturação menor do que 90%⁽⁶⁻⁷⁾;
2. Nitratos para restabelecimento do fluxo miocárdio e melhora da precordialgia⁽⁸⁾;
3. Morfina para analgesia e diminuição da atividade simpática sobre o coração, o que acarretaria aumento do consumo de O₂ pelo músculo isquemiado^(5,9);
4. Betabloqueadores com objetivo de realizar uma inibição competitiva contra catecolaminas liberadas durante o processo e outros benefícios que diminuam a mortalidade⁽¹⁰⁾;
5. Dupla antiagregação plaquetária com ácido acetilsalicílico⁽¹¹⁾ e clopidogrel⁽¹²⁾, por exemplo, para evitar a trombose vinculada à síndrome isquêmica⁽¹³⁾ e aumento de sobrevida⁽¹⁴⁾.

Para o tratamento do IAM, esta terapia antiplaquetária é essencial⁽¹⁵⁾, tendo função na prevenção de novos eventos, tanto a curto como a longo prazo, melhorando o prognóstico após o episódio⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Atualmente a terapia de dupla antiagregação é fundamentada no uso ácido acetilsalicílico e uma medicação bloqueadora dos receptores P2Y12.

O mecanismo de ação dos antiagregantes bloqueadores de proteína de membrana gira em torno do receptor acoplado a proteína G, no qual após se unir ao ADP, exerce uma função fundamental na ligação plaquetária, portanto, seu bloqueio leva a inativação da condução da cascata coagulatória⁽¹⁹⁻²⁰⁾. Neste grupo os mais utilizados são clopidogrel e ticagrelor, sendo este segundo um inibidor mais potente do receptor de difosfato de adenosina (ADP) do que o clopidogrel⁽¹⁸⁾.

No entanto, além do importante controle da gênese de novos trombos, a contenção da dor precordial presente no IAM é um alvo de tratamento, haja vista o aumento demanda por O₂ gerado nesta situação⁽²¹⁻²³⁾. Neste meio insere-se a opção da morfina, com função de minimizar este cenário, a analgesia reduz um possível desequilíbrio entre a demanda de oxigênio e o aporte de um miocárdio com oclusão vascular⁽²¹⁾.

Neste tocante, a Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre o tratamento de IAM, vinculou em sua última publicação, resultados atuais de pesquisas que demonstram que a administração combinada de morfina com inibidores dos receptores P2Y12 (como Prasugrel ou Ticagrelor) reduzem o efeito antiagre-

gante, o que pode comprometer o tratamento do paciente^(5,15,24).

A importância deste achado está ligada ao fato de que a terapia antiplaquetária constitui um dos pilares terapêuticos das síndromes coronarianas⁽²⁵⁾, logo, sua inativação diminuiria a eficácia do tratamento. Portanto, afim de ponderar o benefício da morfina e sua relação com bloqueadores de adenosina, novas pesquisas estão em busca de nortear tanto a intersecção do opioide com novos antiagregantes plaquetários, bem como os benefícios isolados deste analgésico.

Objetivo

Compilar os principais achados da eficácia da morfina com a síndrome coronariana aguda, abalizando tanto seu efeito isolado sobre a isquemia bem como sua interação com antiagregantes plaquetários.

Metodologia

Estratégia Metodológica

Visando um marcador de qualidade para esta pesquisa, buscamos os tópicos descritos no *checklist* recomendado pela PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) para revisões sistemáticas⁽²⁶⁾.

Quanto ao caráter de importância desta problemática clínica, utilizamos a estratégia PICO (Paciente, Intervenção, Controle, *Outcome*)⁽²⁷⁾, sendo a ordem da resposta das perguntas deste acrônimo:

- Pacientes: aqueles que sofreram infarto agudo do miocárdio;
- Intervenção: tratamento para evento agudo isquêmico;
- Controle: comparação de pacientes que receberam ou não morfina e interação com inibidores da agregação plaquetária;
- Resultado "*Outcome*": prognósticos do grupo padrão e grupo controle.

Critério de Busca

Neste trabalho foram utilizadas as ferramentas de bancos de dados científicos para a pesquisas em torno do uso de opioides em pacientes com IAM. As bases bibliográficas selecionadas nesta revisão foram PubMed (US National Library of Medicine National Institutes of Health) e Scielo (Scientific Electronic Library Online).

Sabendo-se da necessidade de haver uma linguagem homogeneizada frente as buscas em bancos de dados, utilizamos a ferramenta de indexação e recuperação de assuntos na literatura DeCS (Descritor de

Ciência da Saúde) e MeSH (Medical Subject Headings). As palavras de eixo fomentador deste trabalho e que foram aplicadas no descritor foram “infarto” e “morfina”. Os resultados apresentados após a busca foram “myocardial infarction” e “morphine” para a pesquisa em inglês no PubMed e Scielo, e “infarto do miocárdio” e “morfina” para a pesquisa exclusiva em português para o Scielo, todas realizadas em fevereiro de 2019. Para a junção das palavras foi utilizado o operador booleano “AND”.

Critério de Elegibilidade

Na análise dos trabalhos, 3 autores avaliaram os resultados mostrados pelas

buscas. Os dois primeiros avaliaram em conjunto os resultados, enquanto um terceiro autor reavaliou esta filtragem inicial.

Com resultado do banco de dados, iniciou-se a filtragem resgatando apenas trabalhos prospectivo, caso controle, randomizados, duplo cego de pacientes que sofreram acidente isquêmico coronariano e submetidos a alguma análise para avaliar eficácia da morfina e sua interação com antiplaquetários.

Em decorrência desta busca, o banco de dados da Scielo não gerou nenhum desfecho pela pesquisa em português, e para o idioma inglês os dois resultados obtidos não eram condizentes com essa linha de pesquisa. Estes poucos resultados provavelmente surgiram devido ao caráter recente desta linha de pesquisa.

Já no PubMed, visando traçar a metodologia de um artigo de revisão sistemática, além de delinear o padrão de artigo descrito acima, utilizamos filtros que colaboraram com a homogeneização dos trabalhos.

Os filtros utilizados na pesquisa desta base foram:

1. Tipos de artigo: classical artical, controlled clinical trial, randomized controlled trial, research support;
2. Publicados há menos de 5 anos;
3. Realizados em humanos;

Os critérios usados para essa filtragem tem as seguintes explicações: 1 – convergir o padrão de escrita a uma tipagem análoga para uma revisão mais uniforme; 2 - o tempo de 5 anos é entendido como necessário devido a constante evolução das pesquisas na área médica e assim resgatar ensaios mais recentes; 3 – buscar as reais consequências encontradas na rotina clínica da utilização deste fármaco, com o intuito de excluir o viés que o estudo laboratorial pode fornecer e que é inerente a essa etapa.

Resultados

Embora tenham sido usados os critérios acima para filtragem, os resultados obtidos foram ainda

conflitantes, sendo necessário uma análise individual dos artigos e assim conseguir avaliar apenas aqueles trabalhos que envolvem o uso da morfina e a estimativa do efeito em um paciente com infarto agudo do miocárdio conforme o objetivo descrito.

As buscas e os resultados obtidos aparecem no algoritmo abaixo.

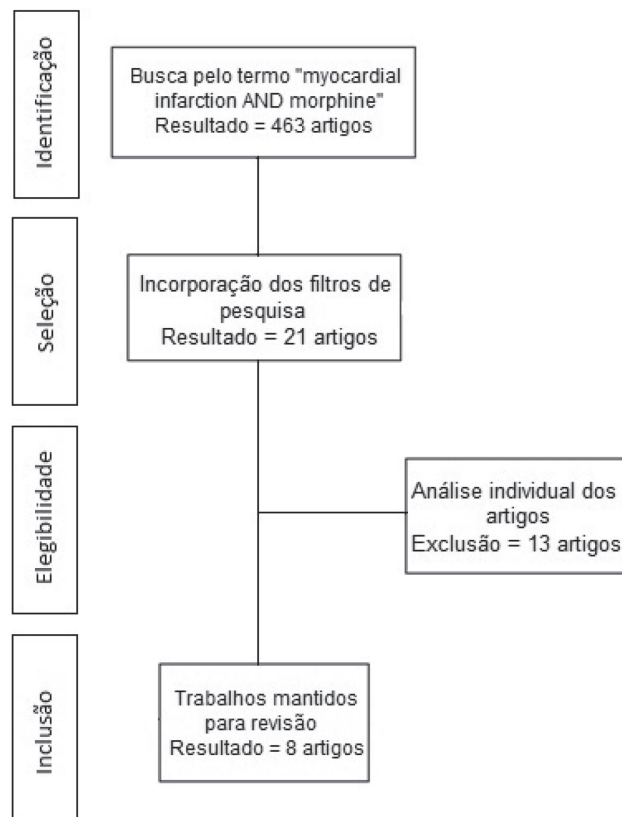


Figura 1 – Algoritmo de busca de artigos e resultados de exclusão e inclusão.

Os resultados obtidos dos 8 trabalhos estão apresentados na tabela 1.

Discussão

O uso de analgésico opioide como a morfina é algo bem estabelecido tanto na literatura como opiniões consensuais de especialistas. Segundo a V diretriz brasileira de tratamento do IAM, o analgésico de escolha neste caso é a Morfina IV (salvo exceções de infarto de parede inferior e pacientes alérgicos à droga) seu nível de recomendação é classe I e nível de evidência C. Para caso de hipóxia, dor e ansiedade a diretriz demonstra a mesma recomendação de classe e nível de evidência acima.

Contudo, esta droga que já foi amplamente adotado em protocolos para síndrome coronariana aguda, está atualmente em xeque. Seus benefícios são

Tabela 1

AUTOR	AMOSTRAGEM E METODOLOGIA	RESULTADO
Gwag et al, 2017 ⁽²⁸⁾	Amostragem: 91 pacientes. Metodologia: pacientes com infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST no ECG foram divididos em grupo controle (solução salina) e morfina, ambos pós intervenção coronária percutânea, proporção 1:1.	A morfina não apresentou diferença com o grupo controle nos seguintes aspectos: não houve redução do tamanho do infarto, não houve diferença no pico de CK-MB, não houve diferença na resolução completa do segmento ST.
Gwag et al, 2017 ⁽²⁹⁾	Amostragem: 299 pacientes. Metodologia: foram incluídos pacientes com IAMCSST, divididos em grupo que recebeu morfina (32,1%) e que não recebeu (67,9%) antes da intervenção coronariana percutânea.	O grupo que recebeu morfina em relação ao segundo grupo: apresentou maior pico de ck-mb (204ng/ml e 148,2ng/ml), menor fração de ejeção ventrículo esquerdo, maior tamanho percentual de infarto e maior índice de salvamento do miocárdica. Embora tenha tido estes resultados a conclusão do grupo foi de que a morfina não causou impactos adversos.
Siller-Matula, et al 2016 ⁽³⁰⁾	Amostragem: 32 pacientes. Metodologia: foram selecionados pacientes após evento isquêmico do miocárdio, onde todos receberam prasugrel (em dose de ataque e diária) e depois foram divididos em quatro grupos: recebeu ou não morfina, recebeu ou não abciximab.	A dose de morfina foi associado ao início tardio da ativação farmacológica do prasugrel, sendo maior no início da aplicação (dosagem duas horas após aplicação) e não persistindo após um dia da administração. O abciximab reduziu com sucesso a agregação plaquetária, mesmo com administração de morfina.
Johnson et al, 2015 ⁽³¹⁾	Amostragem: 108 pacientes. Metodologia: dentre diversas análises, verificou-se os pacientes com IAMCSST que receberam morfina e prasugrel sendo testada a função plaquetária	Os pacientes que receberam morfina apresentaram maiores valores de ADP do que os que não receberam, retardando a inibição da atividade desta adenosina das plaquetas.
Hobl et al, 2016 ⁽³²⁾	Amostragem: 12 pacientes. Metodologia: foi dado a todos os pacientes prasugrel, e então divididos os voluntários em dois grupos na proporção 1:1: com administração de morfina e outro de placebo.	O resultado mostrou que a morfina diminuiu ligeiramente as concentrações do fármaco, mas não suficiente para diminuir seus efeitos plaquetários, contudo, pode ser uma diminuição relevante para pacientes com quadro de isquemia coronária. O trabalho descreve que prasugrel é um inibidor mais potente do que clopidogrel, podendo este contornar parcialmente as interações com a morfina.
Kubica et al, 2016 ⁽³³⁾	Amostragem: 70 pacientes. Metodologia: pacientes divididos em grupo com proporção 1:1, ambos receberam ticagrelor, um grupo recebendo placebo e outro recebendo morfina.	O grupo que recebeu o opioide apresentou atraso na concentração plasmática máxima do antiagregante, sendo o teste de reatividade plaquetária mostrando um efeito antiplaquetário mais forte no grupo placebo. Morfina tem mostrado atenuação da exposição e ação do ticagrelor em pacientes com infarto
Franchi et al 2015 ⁽³⁴⁾	Amostragem: 46 pacientes. Metodologia: foram divididos os pacientes em três grupos com dosagens diferentes de ticagrelor (180, 270, 360mg). Desses três grupos, uma porção deles recebeu morfina (2/16, 4/15, 10/15 pacientes).	Os níveis de unidade de reação P2Y12 foram em valores absoluto maiores para o grupo que recebeu morfina. O estudo confirmou um atraso no efeito antiplaquetário do ticagrelor sendo este devido diminuição da velocidade de absorção do fármaco.
Hobl et al ⁽³⁵⁾	Amostragem: 24 pacientes. Metodologia: pacientes receberam dose de ataque de 600 mg de clopidogrel associado com placebo ou 5 mg de morfina IV. Os efeitos do clopidogrel foram calculados por teste de função plaquetária.	A administração de morfina aparentemente reduziu a velocidade de absorção do antiagregante plaquetário bem como a diminuição gráfica do seu metabólito ativo. Com isso, a inibição da agregação plaquetária foi atrasada em cerca de 2 horas, também alongando o tempo da agregação plaquetária residual e postergando em 3 vezes o tempo de fechamento induzido pela adenosina difosfato de colágeno. Tudo isso pode conduzir a falha de tratamento em indivíduos suscetíveis.

abalizados sobre o controle da dor para diminuição do consumo de oxigênio em um músculo que possui obstrução de condução hemodinâmica. A analgesia além de diminuir a ativação simpática o que dilata os vasos periféricos, minimiza a lesão de reperfusão assim como a área de infarto^(29,36-38). No entanto, esses efeitos estão sob questionamento, não somente pela eficácia de sua ação protetora, mas também pelo pleiotropismo farmacológico que esse analgésico carrega em contato com drogas inibidoras de agregação plaquetárias⁽³⁹⁾.

A descrição fisiopatológica apresentada acima para utilizar o analgésico, e por muito tempo defendida, compõe o peso de uma balança que está desequilibrando para o lado oposto. Atualmente pesquisadores estão demonstrando que existe relevância dos efeitos opioides na redução da função antiplaquetária⁽³¹⁾, devido o decréscimo de sua absorção intestinal, o que gera níveis plasmáticos reduzidos ou com atraso na curva de aumento no sangue^(30,36). Estas situações conduzem a um questionamento sobre a relevância analgésica em detrimento do efeito antiagregante, tão importante em pacientes com síndrome coronariana aguda⁽⁴⁰⁾.

A inibição da agregação plaquetária, feita por bloqueio de receptores ou inibição de adenosina é resultado da utilização de clopidogrel ou outros fármacos que conduzem a uma resposta igual ou superior a este, como ticagrelor e prasugrel^(32,41). Estudos relatam que a morfina também inibe a ação destes outros agentes⁽³³⁾, podendo deixar o médico sem opções terapêuticas para o caso de emergência.

Buscando detalhes e exceções destas interações, pesquisadores demonstraram que quando se associa morfina com inibidores potentes como prasugrel, mesmo que persista uma inibição, ela será diminuída ou quase irrelevante, conduzindo a um efeito preservado do antiagregante⁽³²⁾.

Como proposta de contornar esta eventual situação, algumas análises mostraram que a introdução de outra classe de antiagregante, como os bloqueadores de receptores das glicoproteínas (GP) IIb/IIIa (exemplo abciximab) em conjunto com os bloqueadores de P2Y12 pode gerar uma superação do início tardio da ação da droga, promovida pela morfina, levando o bloqueio da junção plaquetária em tempo adequado⁽³⁰⁾.

Além deste cenário importante frente a inibição da agregação, o resultado de pesquisas deste campo tem mostrado que o efeito isolado da morfina, em aplicação durante terapia de intervenção coronariana percutânea, não apresenta melhora no padrão do infarto, tendo um mesmo espectro de musculatura cardíaca isquemiada, associado à ausência de mudanças nos picos de CK-MB, bem como semelhança de tempo de resolução do supra desnivelamento do segmento ST para grupos que utilizam ou não a morfina. Isso

demonstra que o potencial de sobrevida para esse paciente não melhora com a analgesia⁽²⁸⁾.

Além disso, há possibilidade de que grupos que receberam o analgésico após infarto tenham tido maior tamanho de musculatura isquemiada, concomitante ao maior valor de CK-MB, o que pode gerar uma fração de ejeção reduzida no pós infarto⁽²⁹⁾. Outro ponto relevante nos achados científicos é de que o uso da morfina pode agravar ou limitar salvamento miocárdico⁽⁴²⁾. No entanto, é importante ressaltar que aqui também existe desencontros de conclusão, onde outros trabalhos entregam efeitos conflitantes a este, em que se alega que o uso deste fármaco não apresenta maior mortalidade ou complicação intra-hospitalar e no período de um ano⁽⁴³⁾.

Conclusão

Embora este esteja sendo um tema cada vez mais pesquisado nos últimos anos, ainda se encontra divergências significativas nos resultados, migrando do extremo onde a morfina influencia negativamente na sobrevida, passando por trabalhos que mostram não ter expressividade no tratamento, até chegar no polo oposto que expõem melhoras cardíacas com o uso.

No entanto, a maioria dos trabalhos buscados nas bases de dados recentes, como a que foi feita nesta revisão, demonstrou que a morfina pode não trazer benefícios esperados, sendo necessário alertar para seu efeito negativo sobre antiagregantes plaquetários ligados a ADP, um modelo de fármaco que comprovadamente aumenta a sobrevida do paciente, bem como o efeito isolado deste analgésico não apresentar pontos positivos em alguns resultados.

Com isso, conclui-se que são necessários mais trabalhos para que se possa firmar o entendimento, onde a balança atual tem pendido no sentido onde esse tratamento analgésico, que está em protocolos de salvamento miocárdico em todo mundo, pode na verdade ser um vilão oculto, e enfim chegar ao remate se a sua retirada irá ou não contribuir positivamente para uma sobrevida maior do paciente infartado.

Referências

1. Souza HP, Werneck GL, Medeiros LT, Sabroza PC, Santos JPC. Análise espacial de causas de morte por doenças cardiovasculares e fatores associados em uma área de implantação de um grande empreendimento. *Hygeia*. 2017; 13(24):199-214.
2. Malta DC, Moura LD, Prado RR, Escalante JC, Schmidt MI, Duncan BB. Mortalidade por doenças crônicas não transmissíveis no Brasil e suas regiões, 2000 a 2011. *Epidem Serv Saud*. 2014; 23(4):599-608.
3. Molina KL, Oliveira DND, Santos SD, Santarem MD, Costa JPD. Prevalência de mortalidade por doenças cardiovasculares no Brasil. *Clin Biomed Res*. 2015; 35(supl.):245. (35ª Semana Científica Hospital das Clínicas de Porto Alegre)

4. Simão AF, Prêcoma DB, Andrade JP, Correa Filho H, Saraiva JFK, Oliveira GMM. I Diretriz de prevenção cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia: resumo executivo. *Arq Bras Cardiol.* 2014; 102(5):420-31.
5. Piegas LS, Timerman A, Feitosa GS, Nicolau JC, Mattos LAP. V Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre tratamento do infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST. *Arq Bras Cardiol.* 105(2, supl.1):1-121.2015;
6. Theisen CI, Machado ME. Assistência de enfermagem na terapia trombolítica em pacientes pós-infarto agudo do miocárdio. *Rev Saud Desenvol.* 2012; 1(1):116-32.
7. Barreto PH, Silva FSL, Vasconcelos RS, Sales RP, Vasconcelos TB, Nogueira ANC, et al. Análise do conhecimento dos profissionais de saúde sobre o uso de oxigenoterapia em um hospital universitário de Fortaleza-CE. *Rev Med Univ Fed Ceará.* 2017; 57(3):18-23.
8. Santos SMJ, Araújo TL, Cavalcante TF, Galindo Neto NM. Dor aguda no infarto agudo do miocárdio: análise do conceito. *Rev Gauch Enferm.* 2015; 36(3):102-8.
9. Waha S, Eitel I, Desch S, Fuernau G, Lurz P, Urban D, et al. Intravenous morphine administration and reperfusion success in ST-elevation myocardial infarction: insights from cardiac magnetic resonance imaging. *Clin Res Cardiol.* 2015; 104(9):727-34.
10. Goldberger JJ, Bonow RO, Cuffe M, Liu L, Rosenberg Y, Shah PK, et al. Effect of beta-blocker dose on survival after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 66(13):1431-41.
11. Mello BHGD, Oliveira GBF, Ramos RF, Lopes BBC, Barros CBS, Carvalho EDO, et al. Validation of the Killip-Kimball classification and late mortality after acute myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol.* 2014; 103(2):107-17.
12. Silva FB, Almeida Junior GLGD, Neno A, Kezen J, Spelta M, Godomiczer A, et al. Resistência ao clopidogrel: prevalência e variáveis associadas. *Arq Bras Cardiol.* 2012; 99(6):1135-41.
13. Somuncu MU, Demir AR, Karakurt ST, Karakurt H, Karabag T. Long term cardiovascular outcome based on aspirin and clopidogrel responsiveness status in young ST-elevated myocardial infarction patients. *Arq Bras Cardiol.* 2019. 112(2):138-46.
14. Antunes AL, Albino AJS, Guedes NEF, Castro GFP. Efeito antiplaquetário do ácido acetilsalicílico em prevenção secundária do infarto agudo do miocárdio. *Rev Transformar.* 2016; 8(8):179-92.
15. Kubica A, Kasprzak M, Siller-Matula J, Kozi ski M, Navarese EP, Obo ska K, et al. Time-related changes in determinants of antiplatelet effect of clopidogrel in patients after myocardial infarction. *Eur J Pharmacol.* 2014; 742:47-54.
16. Yeh RW, Kereiakes DJ, Steg PG, Windecker S, Rinaldi MJ, Gershlick AH, et al. Benefits and risks of extended duration dual antiplatelet therapy after PCI in patients with and without acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65(20):2211-21.
17. Lorga Filho AM, Azmus AD, Soeiro AM, Quadros AS, Avezum Junior A, Marques AC, et al. Diretrizes brasileiras de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes em cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2013; 101(3 supl.3): 1-95.
18. Sahlen A, Varenhorst C, Lagerqvist B, Renlund H, Omerovic E, Erlinge D, et al. Outcomes in patients treated with ticagrelor or clopidogrel after acute myocardial infarction: experiences from SWEDEHEART registry. *Eur Heart J.* 2016; 37(44):3335-42.
19. Angiolillo DJ, Jakubowski JA, Ferreira JL, Tello-Montoliu A, Rollini F, Franchi F, et al. Impaired responsiveness to the platelet P2Y12 receptor antagonist clopidogrel in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64(10):1005-14.
20. Aradi D, Torniyos A, Pintér T, Vorobcsuk A, Kónyi A, Faluközy J, et al. Optimizing P2Y12 receptor inhibition in patients with acute coronary syndrome on the basis of platelet function testing: impact of prasugrel and high-dose clopidogrel. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63(11):1061-70.
21. Silva FO, Silva WM, Fernandes GCG. Percepção do enfermeiro sobre o atendimento ao paciente com suspeita de infarto agudo do miocárdio. *Ensaio USF.* 2017; 1(1):1-13.
22. Manzur-Sandoval D, Valdez-Hernández P, Oseguera-Moguel J. Infarto do miocárdio tipo 2 com elevação do segmento ST. *Med Interna Mex.* 2017; 33(4):526-32.
23. Andrade JP, Piegas LS, Timerman A, Feitosa G, Rosi Neto JM, Nicolau JC, et al. IV Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST. *Arq Bras Cardiol.* 2009; 93(6, supl.2):e179-e264.
24. Parodi G, Valenti R, Bellandi B, Migliorini A, Marcucci R, Comito V, et al. Comparison of prasugrel and ticagrelor loading doses in ST-segment elevation myocardial infarction patients: RAPID (Rapid Activity of Platelet Inhibitor Drugs) primary PCI study. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61(15):1601-6.
25. Lee YS, Jin CD, Kim MH, Guo LZ, Cho YR, Park K, et al. Comparison of prasugrel and ticagrelor antiplatelet effects in Korean patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction. *Circ J.* 2015; 79(6): 1248-54.
26. Galvão TF, Pansani TDSA, Harrad D. Principais itens para relatar revisões sistemáticas e meta-análises: a recomendação PRISMA. *Epidemiol Serv Saude.* 2015; 24(2):335-42.
27. Ercole FF, Melo LSD, Alcoforado CLCG. Revisão integrativa versus revisão sistemática. *REME Rev Min Enferm.* 2014; 18(1):9-11.
28. Gwag HB, Kim EK, Park TK, Lee JM, Yang JH, Song YB, et al. Cardioprotective effects of intracoronary morphine in st-segment elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a prospective, randomized trial. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6(4). pii: e005426.
29. Gwag HB, Park TK, Song YB, Kim EK, Jang WJ, Yang JH, et al. Morphine does not affect myocardial salvage in st-segment elevation myocardial infarction. *PloS One.* 2017; 12(1): e0170115.
30. Siller-Matula JM, Specht S, Kubica J, Alexopoulos D, Caterina R, Hobl EL, et al. Abciximab as a bridging strategy to overcome morphine–prasugrel interaction in STEMI patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2016; 82(5):1343-50.
31. Johnson TW, Mumford AD, Scott LJ, Mundell S, Butler M, Strange JW, et al. A study of platelet inhibition, using a 'point of care' platelet function test, following primary percutaneous coronary intervention for st-elevation myocardial infarction [pinpoint-ppci]. *PloS One.* 2015; 10(12): e0144984.
32. 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. *Clin Res Cardiol.* 2016; 105(4):349-55.
33. Kubica J, Adamski P, Ostrowska M, Sikora J, Kubica JM, Sroka WD, et al. Morphine delays and attenuates ticagrelor exposure and action in patients with myocardial infarction: the randomized, double-blind, placebo-controlled IMPRESSION trial. *Eur Heart J.* 2016; 37(3):245-52.
34. 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: results of a prospective randomized pharmacokinetic and pharmacodynamic investigation. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015; 8(11):1457-67.
35. Hobl EL, Stimpfl T, Ebner J, Schoergenhofer C, Derhaschnig U, Sunder-Plassmann R, et al. Morphine decreases clopidogrel concentrations and effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63(7):630-5.
36. Bellandi B, Zocchi C, Xanthopoulou I, Scudiero F, Valenti R, Migliorini A, et al. Morphine use and myocardial reperfusion in patients with acute myocardial infarction treated with primary PCI. *Int J Cardiol.* 2016; 221: 567-71.

37. Obame FN, Plin-Mercier C, Assaly R, Zini R, Dubois-Rande JL, Berdeaux A, et al. Cardioprotective effect of morphine and a blocker of glycogen synthase kinase 3 β , SB216763 [3-(2,4-dichlorophenyl)-4(1-methyl-1H-indol-3-yl)-1H-pyrrole-2,5-dione], via inhibition of the mitochondrial permeability transition pore. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008; 326(1):252–8.
38. Forster K, Kuno A, Solenkova N, Felix SB, Krieg T. The δ -opioid receptor agonist DADLE at reperfusion protects the heart through activation of pro-survival kinases via EGF receptor transactivation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007; 293(3):H1604–8.
39. Kubica J, Kubica A, Jilma B, Adamski P, Hobl EL, Navarese EP, et al. Impact of morphine on antiplatelet effects of oral P2Y12 receptor inhibitors. *Int J Cardiol*. 2016; 215:201–8.
40. Silvain J, Storey RF, Cayla G, Esteve JB, Dillinger JG, Rousseau H, et al. P2Y12 receptor inhibition and effect of morphine in patients undergoing primary PCI for ST-segment elevation myocardial infarction. *Thromb Haemost*. 2016; 116(2):369-78.
41. Steg PG, James S, Harrington RA, Ardissino D, Becker RC, Cannon CP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: a platelet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation*. 2010; 122(21):2131-41.
42. Jernberg T, Payne CD, Winters KJ, Darstein C, Brandt JT, et al. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2006; 27(10):1166-73.
43. Puymirat E, Lamhaut L, Bonnet N, Aissaoui N, Henry P, Cayla G, et al. Correlates of pre-hospital morphine use in ST-elevation myocardial infarction patients and its association with in-hospital outcomes and long-term mortality: the FAST-MI (French Registry of Acute ST-elevation and non-ST-elevation Myocardial Infarction) programme. *Eur Heart J*. 2016;37(13):1063-71.

Trabalho recebido: 12/07/2019

Trabalho aprovado: 19/12/2019

Trabalho publicado: 19/12/2019