



Uso indiscriminado de morfina no cuidado paliativo de pacientes com câncer: uma revisão integrativa

Nayanne Arero Pereira Melo¹, Rayanne Arero Pereira Melo¹, Beatriz Gomes de Sousa¹, Karen Mariane Santos Sousa¹, Keila Miranda Portilho¹, Matheus Vieira das Neves¹, Davi de Mendonça Viana¹, Isabela Guerreiro Diniz², Márcia Cristina Monteiro Guimarães²

ARTIGO ORIGINAL

RESUMO

Objetivo: Avaliar como o uso indiscriminado de morfina afeta os pacientes em estágio terminal de câncer. **Métodos:** Estudo de revisão integrativa, de abordagem descritiva e qualitativa, sobre os efeitos no uso indiscriminado de morfina entre pacientes com câncer em estágio terminal, entre 2013 e 2023. **Resultados:** Inicialmente, aplicando critério de idioma, ano de publicação e disponibilidade na íntegra, foram considerando 1.879 artigos onde, 1.521 foram excluídos por se tratar de revisão, documentos e livros, resultando em 358 artigos lidos na íntegra, no qual 14 contemplaram todos os critérios de inclusão. Em suma, dois estudos trazem aspectos positivos da morfina prolongada quanto aos efeitos analgésicos e mínimos eventos adversos, contudo, 12 estudos trazem abordagens diferenciadas quanto ao uso indiscriminado da morfina, de forma a demonstrar divergências quanto aspectos de controle da dor, entretanto, uma melhor descrição quanto a ocorrência de eventos adversos (sobretudo náuseas, constipação e sonolência), vício/tolerância medicamentosa e riscos de óbitos associados a Acidente Vascular Cerebral, Fibrilação Arterial e sepse. **Conclusão:** Ainda há divergência literária quanto a contribuição da morfina prolongada na redução da dor, embora alguns autores pontuem seu aporte, contudo, é bem relatado que o uso indiscriminado pode refletir em problemas de nível de EAs, tolerância e riscos ao óbito, logo, é necessário discutir a sua prescrição de forma a promulgar um acompanhamento médico efetivo e controle na administração.

Palavras-chave: Morfina; Câncer; Uso abusivo; Eventos Adversos.

Indiscriminate use of morphine in palliative care of cancer patients: an integrative review

ABSTRACT

Objective: To evaluate how the indiscriminate use of morphine affects end-stage cancer patients. **Methods:** Integrative review study, with a descriptive and qualitative approach, about the effects of indiscriminate use of morphine among patients with end-stage cancer, between 2013 and 2023. **Results:** Initially, applying criteria of language, year of publication and availability in full, 1,879 articles were considered, of which 1,521 were excluded because they were reviews, documents and books, resulting in 358 articles read in full, in which 14 met all the inclusion criteria. In summary, two studies bring positive aspects of prolonged morphine regarding the analgesic effects and minimal adverse events, however, 12 studies bring different approaches regarding the indiscriminate use of morphine, in order to demonstrate divergences regarding aspects of pain control, however, a better description as to the occurrence of adverse events (especially nausea, constipation and sleepiness), drug addiction/tolerance and risk of death associated with stroke, AEs, and sepsis. **Conclusion:** There is still literature divergence as to the contribution of morphine in pain reduction, although some authors point out its contribution, however, it is well reported that the indiscriminate use may reflect in problems of AEs level, tolerance and risks to death, therefore, it is necessary to discuss its prescription in order to promulgate an effective medical monitoring and control in administration.

Keywords: Morphine; Cancer; Abuse; Adverse Events.

Instituição afiliada – ¹ Discentes de medicina do UNIFAMAZ - Centro Universitário Metropolitano da Amazônia;

²Docente do Curso de Medicina do UNIFAMAZ, Belém/PA.

Dados da publicação: Artigo recebido em 16 de Dezembro e publicado em 26 de Janeiro de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n1p2050-2070>

Autor correspondente: Davi de Mendonça Viana davimviana@gmail.com



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

INTRODUÇÃO

O conceito de dor, segundo a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP), está relacionado a uma experiência sensorial e emocional não agradável diretamente associada ou semelhante a um dano tecidual (Raja et al., 2020). Logo, a sensação de dor depende da forma com que cada indivíduo reage as possíveis lesões ou fatores que potencializam os danos, ou seja, a interpretação da dor é variável, visto que há diferentes circunstâncias causadoras (Bastos et al., 2007).

A dor ainda pode ser classificada, de forma básica, de acordo com o tempo de curso da mesma, ou seja, há a dor aguda, caracterizada como uma dor que dura menos de seis meses, e a dor crônica, com duração superior a seis meses (Bastos et al., 2007). Ademais, um tipo de dor crônica que é causada por uma lesão ou doença no sistema nervoso somestésico, chama-se de dor neuropática (Kraychete et al., 2008). Por outro lado, as dores não neuropáticas, de forma óbvia, são aquelas que não são causadas por lesões em estruturas do Sistema Nervoso Central ou Periférico.

A dor crônica não é considerada um sintoma, mas sim, uma doença, devido sua abrangência alcançar muitas dimensões, como a vida social, emocional e sexual. Diante disso, é de fundamental importância a eficácia e o uso discriminado de medicamentos para manter a qualidade de vida desses pacientes. E, visando isso, o uso de opioides é uma das principais maneiras de tratar esse tipo de dor (Costa et al., 2021).

Entretanto, é válido destacar que o uso de analgésicos opioides no Brasil é predominantemente associado a dor aguda ou crônica em pacientes oncológicos, o que acarreta, muitas vezes, em um uso excessivo associado a diferentes fatores, como o desconhecimento de profissionais quanto a dose a ser prescrita (Piovezan et al., 2022), o que fomenta em um tratamento não adequado da dor, sendo possível a existência de consequências individuais e sociais (Silva et al., 2020).

Além disso, para um eficaz tratamento da dor oncológica, o manejo dos opioides deve seguir os três degraus da escada analgésica disponibilizada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) que é uma recomendação de acordo com a intensidade da dor (Silva et al., 2020). Haja vista que, segundo a OMS, a dor em pacientes oncológicos é um caso de emergência médica de caráter mundial (Cella et al., 2016). Porém, apesar de



existir esta recomendação de analgesia, dados ainda estimam que cerca de 62% a 90% dos pacientes oncológicos brasileiros ainda apresentam algum tipo de dor (Mendes et al., 2014).

Logo, de acordo com o Manual Técnico de cuidados paliativos, disponibilizado pelo Ministério da Saúde, há princípios gerais para o controle da dor em estágio terminal de câncer. Dentre estes, está descrita a própria escada analgésica proposta pela OMS com o objetivo de se seguir uma sequência no uso das drogas. O primeiro degrau da escada, destina-se ao uso de fármacos para uma dor leve a moderada, o segundo degrau para dor moderada e o terceiro degrau para dor intensa. Para este último, é recomendado o uso de um opiáceo forte, ou seja, um analgésico que têm ação morphine-like, em especial, nos receptores endógenos, o que é caracterizado por ser um tipo de droga em que a dose pode ser aumentada sem limite, ou seja, sem teto máximo de ação, o que deixa sob a responsabilidade do médico respeitar a tolerância e os efeitos adversos em cada paciente em cuidado paliativo.

Nesse sentido, a morfina é o principal opioide que atua no terceiro degrau da escada analgésica, em especial, por meio dos receptores mu (MOR), os quais são expressos em muitos tecidos e, quando a morfina é administrada de forma indiscriminada, produzem efeitos que podem ser maléficos, principalmente, em contato com tumores, haja vista que o risco de proliferação, migração e metástases destes, aumentam de forma significativa (Brinkman et al., 2018)

Outrossim, ainda segundo o Manual Técnico e controle da dor de cuidados paliativos, a morfina deve ser iniciada, em pacientes que não estão classificados para o segundo degrau analgésico, com dose de 5 à 10mg, de 4 em 4 horas, podendo ser aumentada de acordo com a necessidade observada pelo profissional da saúde, deixando claro que a cobrança quanto ao conhecimento da droga e seu uso discriminado é imprescindível para eficácia do tratamento e a qualidade do controle da dor no cuidado paliativo.

O objetivo desse trabalho foi avaliar como o uso indiscriminado de morfina afeta os pacientes em estágio terminal de câncer.

METODOLOGIA

O presente estudo se trata de uma revisão integrativa da literatura, com uma abordagem descritiva e qualitativa, sobre os efeitos no uso indiscriminado de morfina entre pacientes com câncer em estágio terminal, entre 2013 e 2023, com base nas seguintes etapas: identificação do problema (definição do tema); formulação da questão norteadora “Quais os efeitos do uso indiscriminado/prolongado da morfina em pacientes em estágio terminal de câncer?”; consolidação dos critérios de inclusão e exclusão; seleção e caracterização da literatura a ser estudada; análise e interpretação dos dados; resultados (Mendes et al., 2008).

As bases de dados utilizadas para as consultas foram: *U. S. National Library of Medicine* (PubMed) e *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO), *Alpha Med Spres* e Embase, no período de 2013 a 2023.

Como estratégia de busca, foram utilizados combinação de descritores previamente consultados e indexadas nos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Headings* (Mesh), em inglês e português: câncer/cancer; neoplasia; morfina/*morphine*; doente terminal/*terminally ill*; uso abusivo/*abuse*; efeitos adversos/*adverse Effect*; combinados com operadores booleanos “AND” e “OR” para promover a união e a intersecção entre os termos de pesquisa.

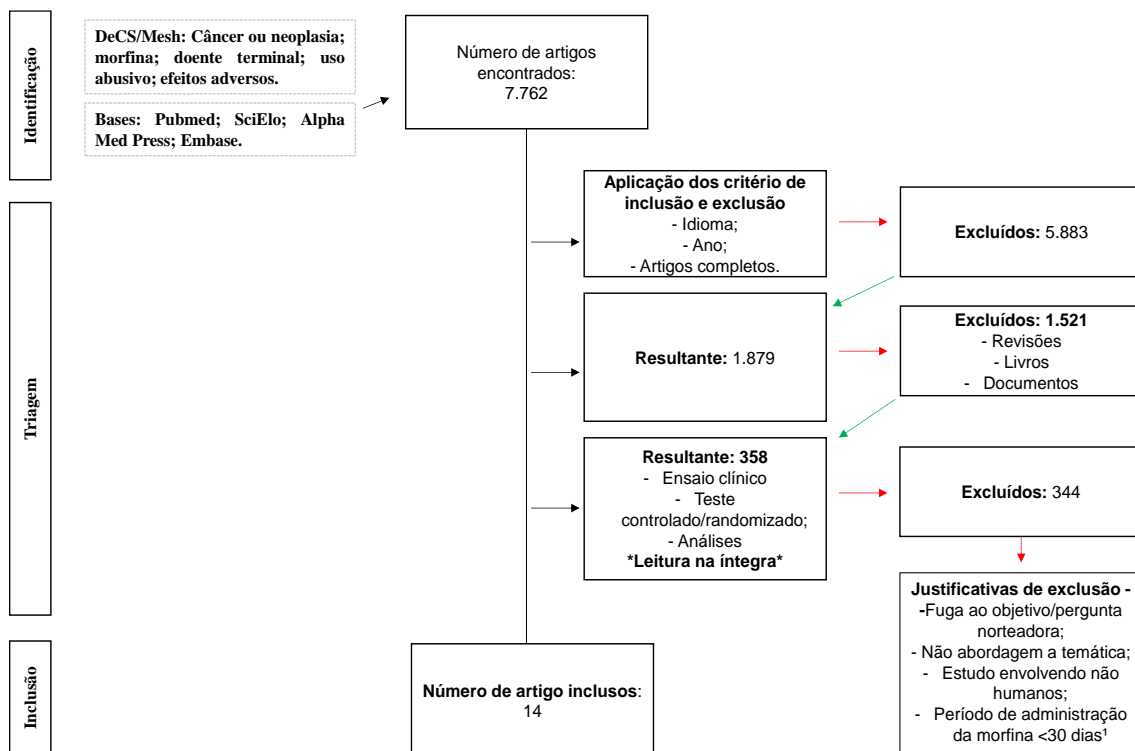
Como critério de inclusão, foi adotado estudos completos gratuitos disponíveis na íntegra, na linguagem português ou inglês e publicados no período proposto. Considerou-se à inclusão estudos abordando indivíduos em estágio avançado para o câncer, estudos em seres humanos, uso prolongado de morfina maior que 30 dias (segundo prescrição em nota técnica do CIM-Centro de Informações sobre Medicamentos - receituário), estudos direcionados aos efeitos adversos abordando ou não os mecanismos de ação nesses indivíduos com uso prolongado, e estudos contemplando os efeitos do uso de morfina em comparação a outras classes de medicamento.

Foram excluídos estudos em outros idiomas, livros, teses, dissertações, revisões, Trabalhos de Conclusão de Curso e publicações que não se enquadram no recorte temporal estabelecido e artigos que não respondem à pergunta norteadora. Os resultados são apresentados em figuras e tabela, elaborados com auxílio do programa

Microsoft Excel 2016.

Assim, a partir das buscas nas bases de dados, considerando uma busca geral, foi encontrado 7.762 artigos. Aplicando critério de idioma, ano de publicação e disponibilidade na íntegra, foram excluídos 5.883 artigos; e, considerando os 1.879 restantes, 1.521 foram excluídos por se tratar de revisão, documentos e livros, resultando em 358 artigos lidos na íntegra, no qual 14 contemplaram todos os critérios de inclusão (Figura 1).

Figura 1 - Diagrama de fluxo representando o processo de seleção das produções para caracterização do acervo de revisão – corpus final (=14).



Legenda: ¹Prescrição em nota técnica do CIM-Centro de Informações sobre Medicamentos – Receituário. Fonte: Melo et al (2023).

RESULTADOS

A partir das etapas previamente descritas na Figura 1, foram considerados legíveis 358 artigos devidas adequações com critérios de inclusão: ano, idioma, artigo completo e tipo de estudo (ensaio clínico, teste controlado/randomizado e análises), portanto, lidos na íntegra. A partir desse recorte, 344 foram excluídos devido a fuga ao



objetivo/pergunta norteadora, não abordagem a temática proposta, estudo envolvendo não humanos e período de administração da morfina inferior a 30 dias, assim, resultando em 14 artigos dentro dos padrões de inclusão, sendo agrupados segundo variáveis: autor/ano, tipo de estudo, objetivo, n° amostral, principais resultados e conclusão (Quadro 1).



Quadro 1 – Caracterização do acervo de revisão segundo autor/ano (2013-2023), tipo de estudo, objetivo, n° amostral, principais resultados e conclusão.

Autor/ano	Tipo de estudo	Objetivo	n° amostral	Principais resultados	Conclusão
Azhar et al (2018)	Observacional transversal	Determinar a taxa de resposta aos opioides IR orais para o controle da BTP em pacientes com câncer avançado.	592	192 pacientes tinham dor de fundo ≤ 3 (escala de dor ESAS de 0 a 10). Entre esses 192 pacientes, 152 (79%) relataram BTP, 143/152 (94%) tomaram opioides IR orais para BTP e 127/143 (89%) responderam a uma dose média de 10% da dose diária equivalente total de morfina. Na análise de regressão logística univariada, idade mais jovem (<i>odds ratio</i> [OR], 0,94 por ano; $p = 0,008$), pontuações ESAS mais altas para dor (OR, 1,32; $p = 0,012$), ansiedade (OR, 1,24; $p = 0,012$). 017) e dispneia (OR, 1,31; $p = 0,007$) tiveram associação estatisticamente significativa com má resposta a opioides IR para BTP. Na regressão logística multivariada, ajustada para a idade, um escore de dispneia ESAS mais alto foi significativamente associado a uma resposta ruim aos opioides orais de IR (OR, 1,44; $p = 0,002$).	A grande maioria dos pacientes com câncer avançado com dor de fundo adequadamente controlada relatou uma boa resposta aos opioides IR orais para BTP, apoiando seu uso na prática clínica.
Matsuoka et al (2022)	Clínico randomizado	Avaliar o potencial do genótipo COMT rs4680 para servir como um biomarcador para escolha de opioides.	139	Morfina vs oxicodona: a proporção de pacientes que necessitam de opioides em altas doses foi significativamente maior no grupo da morfina quando comparado com o grupo oxicodona naqueles com genótipo COMT-rs4680 GG (48%vs20%), uma tendência semelhante também foi observada em não portadores (41,5%vs23,1). Aos eventos adversos por grupo de genótipo rs4680, maiores eventos para morfina: sonolência (41,4%), náuseas (27,6%), constipação (44,8%) e delírio (10,3%), e para não GG, morfina prevalece: sonolência (43,9%), náuseas (29,3%), vômito (19,5%) e constipação (48,8%).	A proporção de pacientes que necessitam de opioides em altas doses foi significativamente maior no grupo da morfina quando comparada ao grupo da oxicodona naqueles com o genótipo COMT-rs4680 GG. No entanto, uma tendência semelhante foi observada em não portadores, sugerindo que a diferença pode não ter sido atribuída ao genótipo.
Zecca et al (2016)	Clínico randomizado	Comparar o risco de desenvolvimento de eventos adversos (EAs) com morfina oral de liberação controlada versus oxicodona;	180	Morfina vs oxicodona: As porcentagens de pacientes que relataram um EA durante o tratamento foram de 84,0% e 84,6% nos grupos CROM e CROO, respectivamente, RD não ajustado -0,6% (IC de 95% de -11,0% a 9,9%). Pacientes relataram piora desde a linha de base até o acompanhamento de pelo menos dois pontos por grupo de tratamento: piora da náusea (15%vs21%, RD 95% CI -17% a 5%), constipação (25%vs35%, 95% CI -23% a 4%) e boca seca (16% vs. 22%, RD 95% CI -18% a 5%) foram numericamente mais frequentes com CROO, enquanto sonolência (35%vs32%, 95% CI RD -10% a 17%) com CROM.	Nosso estudo não traz resultados conclusivos sobre a tolerabilidade relativa e eficácia de CROM e CROO devido ao tamanho amostral insuficiente, possível viés introduzido pelo desenho aberto e à dificuldade em avaliar a sensibilidade do ensaio do ensaio. Também a hipótese de um menor risco de toxicidade com oxicodona entre pacientes idosos e entre aqueles com insuficiência renal moderada.



Nunes et al (2014)	Clínico randomizado	Avaliar o uso de morfina como primeiro medicamento para o tratamento da dor oncológica moderada, em pacientes com doença avançada e/ou metástases	60	Os grupos foram semelhantes quanto aos dados demográficos. Não houve diferença significativa entre os grupos quanto à intensidade da dor, qualidade de vida, capacidade física, satisfação com o tratamento, necessidade de complementação e dose de morfina usada. No da morfina houve maior incidência de náusea ($p = 0,0088$), sonolência ($p = 0,0005$), constipação ($p = 0,0071$) e tontura ($p = 0,0376$) na segunda consulta e para sonolência ($p = 0,05$) na terceira.	O uso de morfina como primeiro medicamento para tratamento da dor não promoveu melhor efeito analgésico do que a escada preconizada pela OMS e houve maior incidência de efeitos adversos.
Onofre (2020)	Observacional retrospectivo	Comparar a eficácia analgésica com morfina + cetamina em relação à morfina isolada em pacientes com câncer que não respondem aos opioides.	81	81 pacientes entraram no estudo: 34/43 mulheres (79%) no G1 (morfina) e 24/38 (63%) no G2 (morfina + cetamina) $p=0,113,58$. Em ambos os grupos EVA na admissão 7 a 10 (grave), após intervenção terapêutica no G1 $4 \pm 1,25$, no G2 $3 \pm 1,50$ $P=0,78$. Dose de morfina no G1 $10 \pm 12,5$ mg, no G2 $20 \pm 27,5$ mg $P= 0,406$. Resgate analgésico em G1 29/43 (67%) em G2 19/38 (50%) OR 0,483 (IC95% 0,196-1,188) $P=0,113$. Os efeitos adversos não foram diferentes em ambos os grupos.	A cetamina utilizada como adjuvante da morfina permite manter o controle da dor no grupo de pacientes que geralmente não respondem à morfina com dor oncológica, sem aumentar os efeitos adversos.
Choi et al (2019)	Observacional retrospectivo	Avaliar a associação entre o uso de opioides na semana anterior à morte e a mortalidade entre pacientes com câncer de pulmão avançado com sepse.	980	A dose diária equivalente média de morfina na última semana foi maior no grupo com sepse ($313,5 \pm 510,5$ mg) do que no grupo sem sepse ($125,2 \pm 246,9$ mg, $p < 0,001$). Uma associação significativa foi encontrada entre a dose média diária equivalente de morfina na última semana e a mortalidade por sepse (<i>odds ratio</i> : 1,02, CI 95%: 1,01-1,02, $p < 0,001$). Isso ficou especialmente evidente quando a dose foi aumentada em 10 mg na última semana. Além disso, idade avançada, sexo masculino e menor índice de massa corporal foram associados a um risco aumentado de mortalidade após o desenvolvimento de sepse.	Houve uma associação significativa entre a quantidade de opioides usados na última semana antes da morte e a morte por sepse em pacientes com câncer de pulmão avançado.
Choudhary et al (2021)	Observacional transversal	Medir a taxa de transtorno do uso de opioides em pacientes com dor oncológica crônica tratados com morfina e avaliar sua associação com características demográficas e clínicas.	40	40 pacientes que foram tratados com morfina por um total de 1.479 meses. O consumo médio de morfina foi de $159,50 \pm 327,90$ mg/dia. 6 participantes (15%) tiveram triagem positiva para uso inapropriado de analgésicos opioides com base no ABC. No entanto, na avaliação clínica subsequente por um psiquiatra, nenhum deles preencheu os critérios diagnósticos para transtorno por uso de opioides.	A taxa de possível uso inapropriado de opioides foi de 15% e nenhum transtorno por uso de opioides devido à prescrição de opioides foi detectado. Os fatores de risco e fatores de proteção associados ao uso indevido de opioides em pessoas com dor crônica precisam ser determinados em estudos adicionais



Droney et al (2013)	Observacional prospectivo	Apresentar um modelo estatístico para definir a variação interindividual em resposta à morfina e usar esse modelo em um estudo preliminar de associação genética multivariada geradora de hipóteses.	264	Dois componentes principais emergiram com autovalores >1. O primeiro componente que carregou altas cargas (valor absoluto >0,4) de todos os escores de intensidade de dor, explicou 42% da variância total. Este componente parece representar dor residual após titulação da dose de morfina oral. O componente 2, respondendo por 18% da variância total, recebeu altas cargas dos efeitos colaterais centrais de confusão/alucinações, sonolência, pesadelos e náusea. Cinco fatores a seguir foram mantidos como preditores independentes de dor residual com morfina: OPRK1 rs7824175, uso de um β -bloqueador, uso de antiemético, diagnóstico de câncer hematológico e a dose diária total de morfina. O uso de betabloqueador foi associado a maior dor residual, enquanto o uso de antiemético foi associado a menor dor residual. A dose diária de morfina contribuiu apenas ligeiramente para o modelo.	A dor residual e os efeitos colaterais da morfina parecem ser dimensões distintas da resposta à morfina. Essa hipótese é apoiada pelo fato de que a dor residual e os escores de efeitos colaterais centrais carregam componentes separados no PCA, são apenas fracamente correlacionados e podem estar associados a diferentes preditores genéticos e clínicos.
Ertas et al (2014)	Observacional prospectivo	Avaliar a eficácia das portas peridurais implantadas subcutaneamente (SIEP) no manejo de pacientes com dor crônica grave relacionada ao câncer ginecológico em estágio avançado.	21	A sobrevida global média dos casos submetidos à aplicação de portal peridural foi de 80 dias (intervalo: 31-560). Quanto aos parâmetros de dor, os valores ao final do 5º, 15º e 30º dias (EVA2, EVA3 e EVA4) foram significativamente menores do que antes da aplicação de morfina via SIEP (EVA1) ($p<0,01$). PSSs no 5º, 15º e 30º dias foram significativamente maiores do que o PSS antes da implantação ($p<0,05$). O controle da dor foi iniciado com 2 mg de morfina com um máximo de 4 mg de morfina administrados no espaço epidural por dia. Nenhuma condição infecciosa clinicamente detectada ou efeitos colaterais relacionados à morfina que exigiam tratamento ocorreram durante o acompanhamento.	A administração de morfina via SIEP proporcionou excelente alívio da dor sem criar efeitos colaterais, aumentou a qualidade de vida do paciente e contribuiu para a capacidade do paciente de aproveitar a vida.
Lee et al (2013)	Observacional retrospectivo	Abordar o problema potencial de AVC induzido pela exposição à morfina em pacientes com câncer tratados com e sem morfina.	5.599	Pacientes com câncer que receberam morfina tiveram um risco 12% maior de desenvolver AVC do que os não usuários de morfina. No entanto, a diferença não foi significativa. Uma diferença significativa aparece apenas em pacientes com câncer de próstata, onde os usuários de morfina têm um risco 3,02 vezes maior (4,24 e 2,90 vezes para AVC hemorrágico e isquêmico, respectivamente) de sofrer um AVC. O risco aumentou	O tratamento intenso com morfina pode estar associado a um aumento da incidência de AVC em pacientes com malignidade, e a associação é particularmente significativa para pacientes com câncer de próstata.



Uso indiscriminado de morfina no cuidado paliativo de pacientes com câncer: uma revisão

integrativa

Melo et. al.

				significativamente quando a dosagem de morfina aumentou para 170 mg/ano de tratamento.	
Oosten et al (2017)	Observacional prospectivo	Descrever a farmacocinética e as taxas metabólicas da morfina, M3G e M6G após a administração subcutânea e oral de morfina em pacientes com câncer	49	Um modelo de um compartimento incluindo um extenso efeito de primeira passagem descreveu adequadamente os dados da morfina e seus metabólitos. A área média estimada sob os rácios da curva concentração-tempo (AUC) plasmática após administração oral vs subcutânea foi: M3G/morfina 29,7:1vs11,1:1; M6G/morfina 5,26:1vs1,95:1; e M3G/M6G 5,65:1vs5,70:1.	Não foi identificada influência de polimorfismos relacionados à idade, gênero e farmacocinética na farmacocinética da morfina. A depuração da morfina ou seus metabólitos não foi encontrada para explicar o resultado do tratamento; no entanto, grandes variações nas concentrações plasmáticas de morfina, M3G e M6G dão suporte a estudos adicionais sobre a relação entre as concentrações plasmáticas e o resultado do tratamento.
Riley et al (2014)	Observacional prospectivo	Comparar a resposta clínica à morfina oral versus oxycodona oral quando usada como tratamento de primeira ou segunda linha (após a troca) em pacientes com dor relacionada ao câncer.	200	Morfina vs oxycodona: Quando os indivíduos foram randomizados para morfina como opioide inicial, 62% (61/98) tiveram uma boa resposta clínica vs 67% (67/100) para oxycodona. Da mesma forma, não houve diferença significativa na resposta subsequente quando os pacientes mudaram para morfina (8/12 = 67%) ou oxycodona (11/21 = 52%). Alguns pacientes (8%) mudaram devido à dor não controlada, apesar do escalonamento da dose, e os 28% restantes tiveram uma mistura de dor não controlada e efeitos colaterais intoleráveis. A análise por protocolo demonstrou uma taxa de resposta de 95% quando ambos os opioides estavam disponíveis. Não houve diferença nos escores de reações adversas entre morfina e oxycodona em respondedores de primeira linha ou não respondedores	Nesta população, não houve diferença entre a resposta analgésica ou as reações adversas à morfina oral e à oxycodona quando usadas como opioide de primeira ou segunda linha. Esses dados fornecem evidências para apoiar a troca de opioides para melhorar os resultados.
Lee et al (2016)	Observacional retrospectivo	Investigar a relação entre o tratamento com morfina e o risco de fibrilação atrial (FA) em pacientes do sexo feminino com câncer de mama.	73.917	Em comparação com não usuários de morfina, os pacientes que receberam morfina exibiram um aumento de 4,37 vezes (95% CI = 3,56–5,36) no risco de desenvolver FA. O risco de FA aumentou à medida que o escore CCI aumentou, mas diminuiu em pacientes com tratamento com tamoxifeno. Este risco é significativo em usuários atuais de morfina de todas as idades e com pontuação CCI	A incidência de FA em mulheres com câncer de mama em Taiwan está associada à morfina, mas evitada pelo tratamento com tamoxifeno. Pacientes com câncer de mama atualmente sob administração de morfina devem ser monitorados para FA para prevenir acidente vascular cerebral e morte por todas as causas.



				baixa. O risco de FA aumentou à medida que a duração do uso de morfina aumentou ($p < 0,0001$).	
Nosek et al (2017)	Observacional retrospectivo	Comparar a analgesia e os efeitos adversos durante a administração oral de morfina e oxycodona e transdérmica de fentanil e buprenorfina em pacientes com câncer com do	53	Morfina vs oxycodona e transdérmica de fentanil e buprenorfina: Boa analgesia foi obtida para todos os 4 opioides, tanto para dor nociceptiva quanto neuropática. O uso de co-analgésicos foi maior em pacientes com dor neuropática. O tratamento com morfina foi associado com menos impacto negativo da dor na capacidade de andar, trabalhar e atividade (tendência) de acordo com os escores do <i>Brief Pain Inventory-Short Form</i> e menor consumo de morfina de resgate. Os efeitos adversos mais comuns foram náuseas e sonolência, que aumentaram no início do tratamento e diminuíram gradativamente nos dias seguintes. Apetite, bem-estar, ansiedade, depressão e fadiga melhoraram. Não houve constipação durante o tratamento com todos os opioides. Não foram observadas alterações para constipação, vômitos e dispnéia.	No tratamento da dor intensa em pacientes oncológicos, a buprenorfina, a oxycodona, o fentanil e a morfina apresentam eficácia analgésica semelhante, sendo o efeito analgésico alcançado nos primeiros 14 dias de tratamento. Em comparação com buprenorfina, oxycodona e fentanil, durante a terapia com morfina, observou-se um menor efeito negativo da dor na capacidade de caminhar e no trabalho. Os opióides experimentais mostraram um perfil semelhante e a gravidade dos efeitos adversos. No início da terapia com opioides, o uso profilático de antieméticos pode ser considerado para evitar náuseas.

Legenda: Resposta da Dor Irruptiva (BTP); Liberação Imediata (IR); *Edmonton Symptom Assessment Scores* (ESAS); Eventos Adversos (EAs); Morfina Oral de Liberação Controlada (CROM); Oxycodona Oral de Liberação Controlada (CROO); Intervalo de Confiança (CI); Diferença de Risco (RD); Organização Mundial da Saúde (OMS); Escala Visual Analógica (EVA); Lista de verificação de comportamento de dependência (ABC); Análise de Componentes Principais (PCA); Pontuação de Satisfação do Paciente (PSS); Acidente Vascular Cerebral (AVC); Morfina-3-Glicuronídeo (M3G) e Morfina-6-Glicuronídeo (M6G); Índice de Comorbidade de Charlson (CCI).

Fonte: Melo et al (2023).

DISCUSSÃO

O impacto da dor crônica na capacidade funcional e qualidade de vida de pacientes oncológicos é significativo, sobretudo, em pacientes em estágio terminal do câncer, onde a prevalência da dor chega a 60 a 90%, trazendo consequências tanto em aspectos físicos quanto sociais, psicológicos e espirituais (Lee et al., 2016; Choudhary et al., 2021). De caráter multidimensional, a dor oncológica emerge como representativo ao agravamento do prognóstico ou óbito próximo, nesse cenário, avaliações da dor e o manejo com uso de opioides, sobretudo a morfina, são amplamente utilizados; contudo, especificamente ao tratamento da dor, o uso indiscriminado e os efeitos colaterais devem ser considerados (Zecca et al., 2016; Matsuoka et al., 2022).

Embora retratado os efeitos negativos do uso crônico da morfina por entidades da saúde e a recomendação de uso consciente, racional e controlado, ainda há discordância literária quanto suas consequências. Em suma, baseando-se nos resultados do presente estudo, essa divergência é pontuada, onde dois estudos (14,3%) concluíram efeitos positivos da morfina em termos de alívio de dor e/ou ausência de efeitos colaterais em pacientes com câncer em estágio terminal com tratamento acima de 30 dias.

No estudo prospectivo de Ertas et al (2014), avaliando a influência da via de administração da morfina e o efeito da terapia no câncer ginecológico avançado, foi observado que a aplicação da morfina via cateter peridural possibilitou alívio da dor favorecendo a qualidade de vida, com nível de analgesia e escore de satisfação “muito bom” ao longo do tratamento ($p < 0,05$), com nenhuma ocorrência infecciosa na via de administração ou efeito colateral relacionado ao medicamento, sugerindo que o tratamento deve ser multimodal, logo, a aplicação da morfina via cateter peridural é uma forma de garantir seguridade do tratamento.

Esses dados vão em consenso com Oosten et al (2017), onde a via de administração, nesse caso subcutânea ou oral, demonstra relação entre as concentrações plasmáticas e o resultado do tratamento, assumindo uma biodisponibilidade completa após administração subcutânea, logo, aspectos importantes na farmacocinética e escolha na via de administração.

Em estudo de Azhar et al (2019) com vista na determinação da taxa de resposta

para morfina oral no controle da dor irruptiva, cerca de 89% dos pacientes com câncer avançado e dor irruptiva (classificada como ≤ 3) responderam adequadamente ao tratamento, com relatos de “nunca” aos efeitos colaterais como náusea (71%), confusão (72%) ou sudorese (81%), e sonolência referida em “as vezes” (36%) e “nunca” (31%); a ansiedade e dispneia foi maior em indivíduos que não responderam a morfina ($p=0,012$; $p 0,007$), logo, a baixa frequência de efeitos colaterais durante o uso do opioide oral foi presente, portanto, os autores apoiam seu uso clínico.

Apesar da menor frequência no presente acervo, tais trabalhos trazem impactos importantes à saúde e seus resultados devem ser considerados para uma avaliação clínica mais crítica; contudo, não se deve desconsiderar os riscos, vieses e limitações que implicam a prática clínica e tomada de decisão. Tais aspectos são realçadas nos estudos previamente citados, como o maior risco de infecções na aplicação de cateteres e impacto ao prognóstico, a falta ou incorreta titulação da dose diária administrada e concentração da morfina e estudo realizados em uma população ou instituição limitada, assim, apesar dos autores apoiarem o uso clínico da morfina, pontuam a necessidade de pesquisas futuras para caracterizar de forma significativa e segura a eficácia e os reais efeito em uso prolongado.

Contrapondo as pesquisas supracitadas, estudo de Nunes et al (2014) randomizando grupos em G1 ($n^{\circ}24$) e G2 ($n^{\circ}29$) de pacientes oncológicos em estado avançado, o grupo com administração da morfina em 10mg a cada quatro horas como primeira linha de tratamento (G2) apresentou maiores eventos adversos (EAs) em comparação com G1 (tratamento seguindo escala analgésica: 1° grau paracetamol 1g a cada seis horas; 2° codeína 30mg a cada quatro horas; 3° morfina 10mg a cada quatro horas), sendo a náusea (G1: 5; G2: 15; $p = 0,0088$), constipação (G1: 14; G2: 25; $p = 0,0071$), tontura (G1, 6; G2: 14; $p = 0,0376$) e sonolência (G1: 13; G2: 27; $p = 0,0005$) prevalentes, no mais, os efeito analgésico foram presentes em ambos os grupos e, apesar dos EAs, não foi observado piora da qualidade de vida e/ou da capacidade física.

No presente estudo, o autor entra em concordância com Azhar et al (2019) quanto ao apoio ao uso clínico da morfina como primeiro medicamento devido sua redução da intensidade da dor, contudo, devido ocorrência dos EAs traduzem sua utilização com medicamentos profiláticos antieméticos e laxativos, seguindo

recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS), de forma a manter a qualidade de vida nesses indivíduos e prevenir efeitos indesejáveis ao uso da morfina.

Para Droney et al (2013), foi observado uma variação na resposta para morfina na população, variando de 18% nos EAs, tendo como clínica central a confusão/alucinações, sonolência e náusea, e 42% em nível de controle da dor, apresentando dor residual após morfina; segundo autores, a dose diária total de morfina ($p 0,045$) e o uso de β -bloqueador ($p 0,007$) estão associados à dor residual e, nesse último caso, retrata-se da interação de sistemas adrenérgicos e opioidérgicos de forma a alterar a resposta à morfina e, tão logo, fundamentar a tolerância e dependência ao fármaco; no mais, uso de antiemético foi associado a menor dor ($p 0,001$) devido seu controle complementar na dor.

Portanto, a resposta à morfina não é marcada de forma homogênea e fatores clínicos secundário podem definir os efeitos e respostas à terapia em pacientes em estágio terminal de câncer, assim, devendo ser considerados para prescrição médica e como critério para avaliações constantes do estado saúde desses indivíduos (Droney et al., 2013; Nunes et al., 2014; Choudhary et al., 2021).

No mais, uma série de estudos adotam uma análise comparativa entre opioides de primeira escolha, especialmente, morfina vs oxicodona: em estudos de Riley et al (2014), ambos os grupos tiveram boa resposta clínica e não apresentaram diferença nos escores de reações adversas; contudo, para Zecca et al (2016), ambos medicamentos demonstraram 84% de EAs, com piora da náusea (15%vs21%), constipação (25%vs35%) e boca seca (16% vs22%) no grupo oxicodona e sonolência (35%vs32%) no grupo morfina; entretanto, foi pontuado um menor risco de toxicidade com oxicodona nos indivíduos idosos e com insuficiência renal moderada, expondo novamente a relevância da individualidade na escolha do fármaco a ser utilizado.

Nosek et al (2017) compara a analgesia e os EAs na administração oral de morfina vs oxicodona vs transdérmica de fentanil vs buprenorfina, expondo boa analgesia em ambos para dor nociceptiva e neuropática, sendo observada principalmente nos primeiros 14 dias, com efeitos significativos em relação ao humor, sono e atividades individuais (caminhar e trabalhar); no mais, as doses tiveram de ser ajustadas no decorrer do tratamento, inferindo tolerância e os EAs foram prevalentes e de maior



gravidade no tratamento com morfina (náusea e sonolência).

Em estudo de Onofre et al (2020) em comparação da morfina isolada (G1) vs morfina + cetamina (G2), o G1 apresentou diminuição da dor em 4 pontos na escala EVA e G2 5 pontos, apresentando controle paliativo praticamente iguais, contudo, foi pontuado a necessidade de resgate analgésico em G1. Referente aos EAs, foi presente náusea e sonolência, entretanto, o G1 apresentou menores efeitos.

Essa série de estudos com vista na comparação do efeito analgésico e EAs a tratamentos paliativos de pacientes com câncer demonstram que, apesar do efeito analgésico inicial na aplicação principalmente da morfina e sua contribuição na qualidade de vida, um padrão de sintomatologia pós administração e tolerância medicamento foi observada e, segundo Droney et al (2013), Nosek et al (2017) e Azhar et al (2019), medicamentos alternativos devem ser administrados em conjunto com morfina, de forma controlada e racional, de modo a evitar piora do quadro considerando os EAs.

Além disso, Choudhary et al (2021) pontua os EAs e tolerância de opioides associado ao uso indevido e prolongado que, conseqüentemente, levam ao vício, logo, há necessidade de uma vigilância e controle efetivo nas prescrições e uso de opioides, sobretudo, da morfina uma vez que a prescrição é alarmante. O autor corrobora em seu estudo que apenas 1% da população, precisamente na Índia, recebe dosagem adequada de morfina, portanto, regulamentação rigorosas são necessárias em nível mundial.

Além dos sintomas como náuseas, constipação, tontura e sonolência amplamente retratados, estudos trazem uma abordagem diferencial envolvendo morfina e os riscos de Acidente Vascular Cerebral (AVC), Fibrilação Arterial (FA) e óbitos (Droney et al., 2013; Lee et al., 2013; 2016; Choi et al., 2019).

Segundo Lee et al (2013), os riscos de AVC em pacientes com câncer de próstata em tratamento intensivo com morfina aumentaram em 12%, sendo mais significativo em indivíduos que receberam dose ≥ 170 mg/ano, tendo AVC hemorrágico e isquêmico de maior prevalência. Esse fato é explicado pela heroína ser derivado da morfina, logo, tende a causar hipotensão como consequência da diminuição da resistência vascular periférica e depressão respiratória ao retardar a resposta do cérebro a altos níveis de CO₂ e baixos níveis de O₂, no mais, outras razões ao AVC são pontuadas e compreendem

a hipoxemia induzida por overdose de opiáceos que, conseqüentemente, levam a lesão hipóxico-isquêmica em áreas cerebrais vulneráveis (Lee et al., 2013).

Para Lee et al (2016), a FA esteve associada ao tratamento de morfina, sobretudo, em indivíduos com câncer de mama com menos de 50 anos (HR = 4,68, 95% CI = 2,36–9,29) e uso prolongado de morfina (riscos de FA de 2,38 por 1 a 15 dias; 3,61 por 16 a 30 dias; 4,20 por >30 dias). Como hipótese, ocorre ligação da morfina aos receptores opioides, contudo, subtipos de receptores δ e κ encontram-se no coração e contribuem para funções cardíacas relacionadas à idade e ao estresse; tais receptores fundamentam a cardioproteção, contudo, infere-se que o tratamento com morfina reduz o número de receptores opioides, logo, impactando na capacidade protetora no tecido atrial fibrilante.

Na mesma linha de riscos, Choi et al (2019) relatam maiores riscos de óbitos devido a sepse em pacientes com câncer de pulmão em tratamento prolongado com morfina, tal fator é referenciado pelo papel da morfina na regulação e supressão do sistema imune, assim, em um indivíduo previamente imunocomprometido com uso excessivo de opioides, ocorre aumento dos riscos de infecções oportunistas, logo, riscos de óbito. Além disso, os autores trazem à tona que o uso excessivo de morfina pode aumentar o crescimento e a disseminação de alguns cânceres, como câncer de pulmão de células não pequenas (ex. adenocarcinoma e carcinoma de células escamosas).

Contudo, os autores retratam que, embora controversas e teorias paradoxais envolvendo esses mecanismos, esse cenário deve ser considerado à prescrição médica. Assim, tais achados despertam o interesse público em relação à segurança do uso de morfina para o controle da dor em pacientes com câncer e devem ser considerados com significância clínica (Choi et al., 2019).

Para Matsuoka et al (2022), considerando pacientes oncológicos portadores da variante rs4680-GG no gene COMT, que codifica a catecol-O-metiltransferase, e não portadores da variante (grupo não GG), foi observado a necessidade altas doses para morfina em comparação ao oxicodona (48%vs20%) em pacientes com genótipo COMT-rs4680 GG, além de maiores EAs em usuários de morfina (sonolência, náuseas, constipação e delírio) tanto com variante rs4680-GG quanto para não GG, logo, corroborando EAs da morfina em ambos grupos (portadores vs não portadores da

variante GG) e polimorfismos em genes que codificam catecol-o-metiltransferase como importantes moduladores na eficácia dos opioides, logo, concordando com Dronney et al (2013) quanto a individualidade na resposta, eficácia da terapia e prognóstico.

Apesar dos resultados, limitações foram encontradas quanto a quantidade e disponibilidade de estudos envolvendo pacientes terminais/avançados para o câncer em tratamento acima de 30 dias (prolongado), sendo a maioria de uso agudo (horas ou dias), estudos *in vivos* específicos em camundongos ou *in vitro* com cultura de células específicas, uso da morfina concomitante a outro opioide ou sua utilização em neoplasias no peri ou pós-operatório. Entretanto, apesar dos mínimos estudos, a pesquisa encontrou uma base sólida na perspectiva de ampliação de conhecimento sobre os efeitos e reações no uso indiscriminado de morfina em pacientes em estágio avançado para o câncer.

CONCLUSÃO

A partir dos estudos, embora autores tragam a positividade da morfina quanto ao efeito analgésico e qualidade de vida em pacientes avançados para o câncer, corrobora-se que tal ação não é estabelecida de forma homogênea, devendo ser realizado um controle e avaliação do estado do indivíduo durante o tratamento de forma a considerar as particularidades. Além disso, é demonstrado tolerância e eventos adversos, especialmente, náuseas, constipação e sonolência e outros riscos à vida devem ser considerados à administração da morfina, sobretudo, riscos de AVC, FA e óbitos por sepse coligado aos mecanismos de ação do opioide. Portanto, ainda há divergência literária quanto a contribuição da morfina na redução da dor, embora alguns autores pontuem seu aporte, contudo, é bem relatado que o uso indiscriminado pode refletir em problemas de nível de EAs, tolerância e riscos ao óbito, logo, é necessário discutir a sua prescrição de forma a promulgar um acompanhamento médico efetivo e consciente.

REFERÊNCIAS

Azhar A, Kim YJ, Haider A, Hui D, Balankari VR, Epner MC, Park M, Liu DD, Williams J, Frisbee-Hume SE, Allo JA & Bruera E. Response to Oral Immediate-Release Opioids for Breakthrough Pain in Patients with Advanced Cancer with Adequately Controlled Background Pain. **Oncologist**. 2019 ;24(1):125-131.



Bastos DF, Silva GCC, Bastos ID, Teixeira LA, Lustosa MA, Borda MCS, Couto SCR & Vicente TA. Dor. **Rev. SBPH** v.10 n.1 Rio de Janeiro jun. 2007.

Brasil. Ministério da Saúde. **Instituto Nacional de Câncer**. Cuidados paliativos oncológicos: controle da dor, p. 21-27, Rio de Janeiro: INCA, 2001.

Brinkman D. Morphine as a treatment of cancer-induced pain-is it safe? A review of in vivo studies and mechanisms. **Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol**. 2018 Nov;391(11):1169-1178.

Cella IF et al. Prevalence of opiophobia in cancer pain treatment. **Revista Dor** [online]. 2016, v. 17, n. 4, pp. 245-247.

Choi HR, Song IA & Oh TK. Association of Opioid Use in the Week Before Death Among Patients with Advanced Lung Cancer Having Sepsis. **Cancer Control**. 2019 Jan-Dec;26(1).

Choudhary N, Singh S, Rathore P, Ambekar A & Bhatnagar S. Opioid Use Disorders among Patients on Long-Term Morphine for Management of Chronic Cancer Pain: A Pilot Study from a Tertiary Palliative Care Facility. **Indian J Palliat Care**. 2021 Apr-Jun;27(2):264-268.

Costa AGS, Rates MLS & Azevedo VMS. Risk of opioid abuse in non-oncologic chronic pain outpatient clinic. **BrJP**, 2021; 4(3).

Droney JM, Gretton SK, Sato H, Ross JR, Branford R, Welsh KI, Cookson W & Riley J. Analgesia and central side-effects: two separate dimensions of morphine response. **Br J Clin Pharmacol**. 2013 May;75(5):1340-50

Ertaş IE, Sehirali S, Ozsezgin Ocek S, Sancı M, Arbak G & Yıldırım Y. The effectiveness of subcutaneously implanted epidural ports for relief of severe pain in patients with advanced-stage gynecological cancer: a prospective study. **Agri**. 2014;26(1):8-14.

Kraychete DC, Gozzani JL & Kraychete, A. C. Dor neuropática: aspectos neuroquímicos. *Revista Brasileira De Anestesiologia*, 58. **Rev. Bras. Anesthesiol.**, 2008 58(5), 492–505.

Lee CW, Muo CH, Liang JA, Sung FC & Kao CH. Association of intensive morphine treatment and increased stroke incidence in prostate cancer patients: a population-based nested case-control study. **Jpn J Clin Oncol**. 2013 Aug;43(8):776-81

Lee CW, Muo CH, Liang JA, Lin MC & Kao CH. Atrial Fibrillation is Associated with Morphine Treatment in Female Breast Cancer Patients: A Retrospective Population-Based Time-Dependent Cohort Study. **Medicine (Baltimore)**. 2016;95(11): e3102

Leppert W & Nosek K. Comparison of the Quality of Life of Cancer Patients with Pain Treated with Oral Controlled-Release Morphine and Oxycodone and Transdermal Buprenorphine and Fentanyl. **Curr Pharm Des**. 2019;25(30):3216-3224.



Matsuoka H, Tsurutani J, Chiba Y, Fujita Y, Sakai K, Yoshida T, Nakura M, Sakamoto R, Makimura C, Ohtake Y, Tanaka K, Hayashi H, Takeda M, Okuno T, Takegawa N, Haratani K, Koyama A, Nishio K & Nakagawa K. Morphine Versus Oxycodone for Cancer Pain Using a Catechol-O-methyltransferase Genotype Biomarker: A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase III Clinical Trial (RELIEF Study). **Oncologist**. 2023, 17;28(3):278-e166.

Mendes TR et al. Ocorrência da dor nos pacientes oncológicos em cuidado paliativo. **Acta Paulista de Enfermagem**, 2014; 356-361.

Oosten AW, Abrantes JA, Jönsson S, Matic M, van Schaik RHN, de Bruijn P, van der Rijt CCD & Mathijssen RHJ. A Prospective Population Pharmacokinetic Study on Morphine Metabolism in Cancer Patients. **Clin Pharmacokinet**. 2017;56(7):733-746

Onofre S & Alexandra F. Estudio comparativo sobre Coadyuvancia de Ketamina más Morfina versus Morfina en tratamiento de Dolor Oncológico / Comparative study on the Coadjuvancy of Ketamine plus Morphine versus Morphine in Cancer Pain. **Rev. Oncol. Ecu**. 2020;30(3).

Piovezan M et al. Opioid consumption and prescription in Brazil: integrative review. **BrJP**, 2022, 5(4)

Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H & Gibson S. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. **Pain**. 2020;23. Online ahead of print.

Riley J, Branford R, Droney J, Gretton S, Sato H, Kennett A, Oyebode C, Thick M, Wells A, Williams J, Welsh K & Ross J. Morphine, or oxycodone for cancer-related pain? A randomized, open-label, controlled trial. **J Pain Symptom Manage**. 2015;49(2):161-72.

Scarpi E, Calistri D, Klepstad P, Kaasa S, Skorpen F, Habberstad R, Nanni O, Amadori D & Maltoni M. Clinical and genetic factors related to cancer-induced bone pain and bone pain relief. **Oncologist**. 2014;19(12):1276-83.

Silva LJ, Mendanha DM & Gomes PP. The use of opioids in the treatment of oncologic pain in the elderly. **BrJP**. 2020, 3(1)

Zecca E, Brunelli C, De Sangro C, Bortolussi R, Moro C, Colonna U, Finco G, Roy MT, Ferrari V, Alabiso O, Rosti G, Kaasa Sn & Caraceni A. Comparison of the Tolerability Profile of Controlled-Release Oral Morphine and Oxycodone for Cancer Pain Treatment. An Open-Label Randomized Controlled Trial. **J Pain Symptom Manage**. 2016.