

HIPERALGESIA INDUZIDA POR OPIOIDES: UMA REVISÃO.

Karoline Gomes Dias Bezerra⁽¹⁾; Francisca Danielle da Silva Barreto⁽²⁾; Joana de Carvalho Fernandes Lopes⁽³⁾; Joandra Máisa Da Silva Leite⁽⁴⁾; Fernando de Sousa Oliveira⁽⁵⁾.

⁽¹⁾Universidade Federal de Campina Grande – kg_karol@hotmail.com

⁽²⁾Universidade Federal de Campina Grande – dany.barreto1@outlook.com

⁽³⁾Universidade Federal de Campina Grande – joanafernandeslopes@hotmail.com

⁽⁴⁾Universidade Estadual da Paraíba – joandramaisa@hotmail.com

⁽⁵⁾Doutor Professor da Universidade Federal de Campina Grande - fernandoufcg@gmail.com

Resumo: A hiperalgesia é caracterizada pelo aumento de estímulos dolorosos com tecidos contendo nociceptores, sendo considerada uma síndrome multifatorial, desencadeada por diversas patologias seja aguda ou crônica e pelo uso irracional de medicamentos, dentre eles, os analgésicos opioides. Não há relatos na literatura sobre a incidência desse fenômeno, mas todos os indivíduos expostos a esses fármacos podem desenvolver essa síndrome. A escolha dos artigos para a construção desta revisão bibliográfica integrativa foi realizada utilizando como bases de dados: Bireme, Medline, Pubmed e Scielo e as seguintes palavras-chaves e suas combinações: Hiperalgesia, Opiáceo, Receptores opioides, *Opioid*, *Morfine*, *Methadone*, *Opioid-Related Disorders*, *Opioids induced hyperalgesia e Tolerance to Opiodes* e foram inclusos artigos científicos publicados entre os anos de 2013 a 2018, nos idiomas português, espanhol, inglês e francês. Os fármacos desta classe atuam em três tipos de receptores presentes no sistema nervoso central (SNC), são eles: receptor mü, delta e kappa opioide, acoplados à proteína G inibitória, estando presentes também no trato gastrointestinal (TGI). A presença dos receptores opioides em diversos locais é responsável por desencadear inúmeros efeitos adversos, dentre eles depressão respiratória, constipação, sonolência excessiva, tolerância e dependência, além de hiperalgesia desencadeada pelo uso crônico de altas doses destes analgésicos, podem resultar no aumento do estímulo doloroso mediada principalmente pela via pró-nociceptiva N-metil-D-aspartato (NMDA).

Palavras-chave: Hiperalgesia, Opioides, Analgésicos, Receptores Opioides.

INTRODUÇÃO

A hiperalgesia é caracterizada pela sensibilidade elevada à dor persistente ou aumento de estímulos dolorosos em tecidos contendo nociceptores. Por ser uma síndrome multifatorial, as principais patologias associadas a esse fenômeno são as oncológicas, em todas as fases da vida e nos seus diversos estágios (LIU et al., 2016). Pode ainda desenvolver-se de forma aguda e ainda em doenças crônicas, como as reumáticas (LORENÇO et al., 2016). Outro fator importante desencadeador desta síndrome é o uso irracional de medicamentos, sejam eles analgésicos opioides, analgésicos não opioides e anti-inflamatórios não esteroidais utilizados para o tratamento da dor (MIRANDA et al., 2015).

O uso crônico dos analgésicos opioides para o tratamento da dor moderada e severa de muitas etiologias, e seu uso indiscriminado tem sido uma das principais causas do desenvolvimento de hiperalgesia (LIANG et al., 2014). Entretanto, apesar da sua eficácia e potência analgésica, altas e repetidas doses de opioides, podem resultar no aumento de sensibilidade à dor, chamada de hiperalgesia induzida por opioides (HIO), mediada por diversas vias que possuem ação pró-nociceptiva (SALPETER et al., 2016). A morfina e outros fármacos da classe opioide que possuem atuação em receptores mü, também podem estar associados a esta síndrome (XU, 2018). Não há relatos na literatura sobre a incidência de HIO, porém esse efeito pode ocorrer em todos os indivíduos que forem expostos aos opioides.

Logo, o objetivo do presente estudo é realizar uma revisão bibliográfica integrativa a cerca da hiperalgesia induzida por opioides, bem como seus mecanismos e implicações.

METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica integrativa, realizada em março de 2018, utilizando como bases de dados: Bireme (Biblioteca Virtual em saúde), Medline, Pubmed e Scielo, através dos seguintes descritores e suas combinações: Hiperalgesia, Opiáceo, Receptores opioides, *Opioid*, *Morfine*, *Methadone*, *Opioid-Related Disorders*, *Opioids induced hyperalgesia* e *Tolerance to Opiodes*. A priori foram definidos critérios de inclusão e exclusão para escolha dos artigos. Foram inclusos artigos científicos publicados entre os anos de 2013 a 2018, nos idiomas: português,

espanhol, inglês e francês que descrevessem os mecanismos e implicações envolvidos na utilização dos analgésicos opioides, bem como seus efeitos. Foram excluídos aqueles que não atenderam a estes critérios e não estavam disponíveis gratuitamente.

Após a combinação destes descritores identificou-se 53 artigos distintos, dentre os quais 22 foram analisados para a construção da presente revisão bibliográfica, sendo 7 deles utilizados para discutir os mecanismos envolvidos na HIO.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O ópio, é o nome dado a droga natural advinda da *Papaver somniferum*. Essa espécie é pertencente à família *Papaveraceae* que é composta por aproximadamente 44 gêneros e 760 espécies e conhecidas popularmente como Papoulas. Desde os tempos pré-históricos, mais especificamente a 3000 aC, era descrita nas tabuletas cuneiformes sumérias como substância narcótica, denominada ópio palavra advinda do grego *opos* (suco), sendo uma das plantas mais bem historiografadas e disseminadas nas civilizações. Registrada também na história Egípcia, Grega, e até mesmo na bíblia, sempre fazendo alusão aos seus efeitos soníferos e hipnóticos (OBLADEN, 2016). O líquido leitoso extraído da planta ainda verde, quando dessecado, origina o pó de ópio, que possui cor marrom, utilizado nesta forma ou consumido na forma de chá. Entretanto, foi só a partir dos romanos, que se reconheceu a propriedade analgésica do ópio. Os árabes o utilizavam misturado à cicuta, mandrágora e hioscina, como anestésico inalatório para procedimentos cirúrgicos e, mais tarde, dominaram o comércio no Oceano Índico e introduziram o ópio na Índia e na China (PEREIRA; ANDRADE; TAKITANE, 2016).

Na década de 1820, iniciou-se uma linha dura contra o problema do tráfico e vício do ópio na China debilitando a economia chinesa, em um período que ficou conhecido com Guerra do Ópio entre 1839 e 1860. Na América, soldados do exército dos Estados Unidos incentivavam o uso para tratamento de dores durante o período da Guerra da Independência (PEREIRA; ANDRADE; TAKITANE, 2016).

O nome ópio e seus derivados sofreram diversas mudanças, sendo denominadas como narcóticos, hipnoanalgésicos e narcoanalgésicos. Com o passar dos anos, o abuso desta droga cresceu de forma exponencial, e com os avanços tecnológicos, foi sintetizadas substâncias denominadas opioides semelhante ao ópio utilizado pelas civilizações. “Opiaceos” era o nome dado a substância natural e algumas semissintéticas e

“opioides” para as sintéticas, referindo-se a substâncias que têm origens e estruturas químicas diferentes, porém que possuem ações e efeitos clínicos semelhantes (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014).

São classificadas ainda como substâncias extraídas do ópio diretamente do cálice da papoula ditas naturais como a morfina, a codeína e a tebaína consideradas agonista parciais de receptores opioides. As semissintéticas resultam de uma modificação parcial da substância original, sendo a heroína (diacetilmorfina) a primeira descrita na literatura médica, seguida de oxicodona, hidroxicodeína, oximorfona (antagonista opioide) e hidroximorfona. Por fim, substâncias sintéticas são fabricadas em laboratório a partir da replicação da estrutura química dos opiáceos, sendo os mais conhecidos: metadona detentora de alta afinidade por receptores mü opioides e considerada agonista puro, assim como a etorfina (PEREIRA; ANDRADE; TAKITANE, 2016).

Atualmente todos os fármacos dessa classe, seja ela natural, semi-sintética ou sintética é denominada opioide. Em 1990, após a liberação do uso de opioides pela Organização Mundial de Saúde (OMS), obteve-se um aumento em dez vezes mais, na sua utilização em todo o mundo, até mesmo no âmbito hospitalar, provocando um alarmante crescimento de mortes relacionadas a opioides (SALPETER et al., 2016). O consumo varia para os diferentes países com frequências de 4 a 30%, sendo a farmacoterapia mais eficaz no controle da dor (AZEVEDO et al., 2013 apud MARTIN et al., 2014). Estima-se que 26 a 36 milhões de pessoas consumiram opioides em 2010 (UNODC, 2012 apud NIELSON, 2016). Observou-se ainda que 15,6 milhões de pessoas são dependentes de opioides em todo o mundo (OMS, 2009 apud NIELSON, 2016).

Os analgésicos opioides atuam em três tipos de receptores, sendo estes acoplados a proteína G inibitória, estão presentes no sistema nervoso central (SNC) são eles: MOP (receptor peptídico opioide mü) subdividido em mü1, mü2 e mü3 encontrados no troco cerebral e no tálamo, DOP (receptor peptídico opioide delta) encontrado no cérebro, e KOP (receptor peptídico opioide kappa) localizado no sistema límbico, tronco cerebral e medula espinhal. Todos esses receptores associados ao sistema dopaminérgico, estando presentes também no trato gastrointestinal (TGI) (WIFFEN, 2017).

Alguns compostos em desenvolvimento são mais seletivos para um ou outro tipo de receptor opioide. Há também diferenças individuais

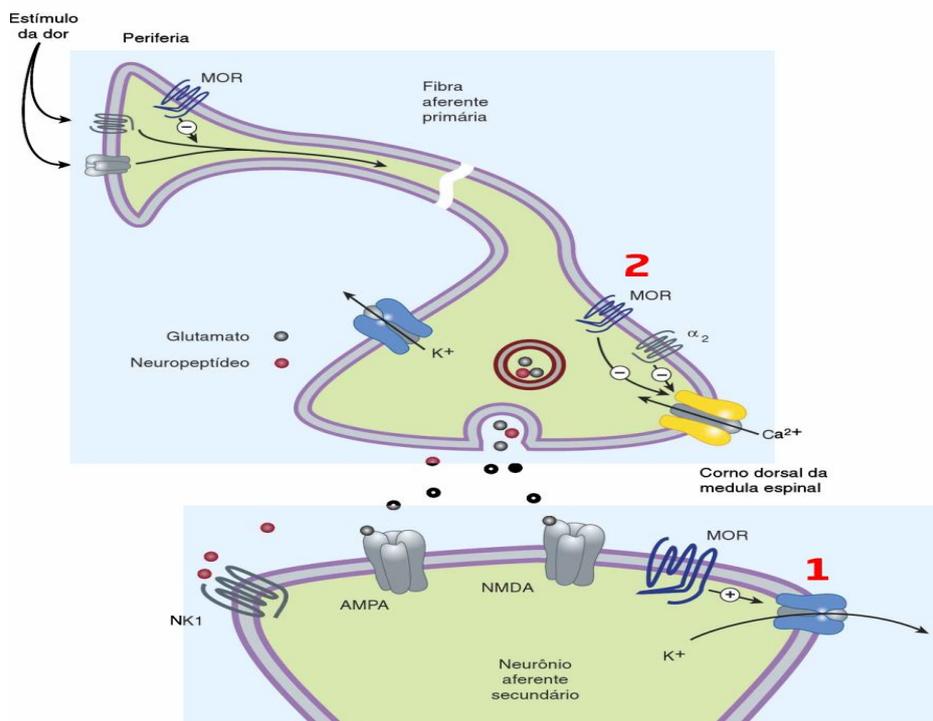
nas propriedades farmacocinéticas e na ligação ao receptor, mas todos os analgésicos opiáceos típicos produzem alívio da dor e efeitos adversos através de um único mecanismo de ação. Os opioides atípicos surgiram com o objetivo de produzir analgésicos com propriedades seletivas, no intuito de minimizar os efeitos indesejáveis desses medicamentos, possuindo mecanismo de ação associado a receptores opioides e também não associados. O tramadol é um exemplo de analgésico que foi produzido para ter múltiplos mecanismos de ação analgésica. Ele produz seu efeito analgésico pela ação combinada dos enantiômeros do fármaco original e dos enantiômeros de seu metabólito O-desmetil (M1), tendo pelo menos três mecanismos: afinidade por MOP, inibição da recaptção neuronal de norepinefrina e inibição da recaptção neuronal de serotonina, por ter sido quimicamente modificado, possui forte eficácia analgésica (RAFFA et al., 2018). É importante ressaltar os antagonistas opioides utilizados no tratamento de alcoolismo, como a naloxona e naltrexona e ainda nalorfina atuando em receptores μ (SERECIGNI, 2015).

A analgesia é produzida em nível central, através da interação com os receptores opioides do SNC, pois inibem diretamente a transmissão ascendente da informação nociceptiva a partir do corno dorsal da medula espinhal e a sua capacidade de ativar as vias descendentes inibitórias da dor (MARTINEZ et al., 2014).

Os agonistas desses receptores ativam a proteína G_i provocando diminuição do AMP-cíclico (AMPC) no interior dos neurônios desencadeando uma cascata de eventos: fechamento de canais de cálcio voltagem dependentes no neurônio pré-sináptico e com isso inibindo a liberação de neurotransmissores. Além do estímulo ao efluxo de potássio resultando em hiperpolarização celular. Assim, o efeito final é a redução da excitabilidade neuronal, e com isso diminuição da neurotransmissão de impulsos nociceptivos (MARTINEZ et al., 2014). (Figura 1).

Os fármacos caracterizados como opioides são utilizados como analgésicos, antidiarreicos e antitussígenos. Como analgésicos esses fármacos são administrados no tratamento de dor aguda em departamentos de emergência, nos casos de dor abdominal, renal e cardíaca, além de fraturas ósseas (PINEDA; CASTILLO; CASALLAS, 2013). São também administrados em casos de dor crônica, principalmente as que surgem no período pós-operatório (GÁCIO et al., 2016). É uma farmacoterapia amplamente utilizada no tratamento da fibromialgia, sendo o tramadol um dos mais utilizados devido sua maior seletividade (GOLDENBERG et al., 2016).

Figura 1. Mecanismo de ação dos analgésicos opioides atuando em seus receptores



Fonte: KATZUNG. Farmacologia básica e clínica, 2014.

A principal administração dos analgésicos opioides se dá no tratamento da dor oncológica segundo a OMS no ano de 2012. Os opiodes considerados fortes como a morfina em formulação injetável devem ser utilizados apenas em caso de dor debilitante. Para dor moderada a alternativa é administrar codeína e seus análogos devido sua biotransformação. A administração é feita por via oral, sendo possível ainda em alguns casos a administração por via retal. Outros fármacos como buprenorfina devem ser administrados por via injetável e indicado para pacientes que nunca utilizaram nenhum tipo de opioide. Fentanil e tramadol são ainda eficazes, sendo utilizados na forma de adesivo transdérmicos. No início do tratamento, devem-se preferir medicamentos de liberação imediata para maior eficácia na diminuição da dor (WIERMANN et al., 2014; URTUBIA, et. al, 2016). No entanto, os opiodes são ainda utilizados em menor frequência como supressores da tosse, principalmente a codeína, e como antidiarreicos, sendo a loperamina a mais utilizada (WIFFEN, 2017).

Arelado ao grande aumento na utilização desses analgésicos na clínica, devido seus efeitos de redução da dor, além de sensação de euforia mediada por receptores mü, tem se tornado um grande embate social e na saúde para maioria das sociedades devido ao crescente relato de dependência a esses fármacos. Pois, embora apenas cerca de 0,2% dos adultos relatem o uso não autorizado de medicamentos

opioides em todo o mundo, essas substâncias quando utilizadas de forma inadequada, ou associada a outros fármacos, bem como o álcool, contribuem para o agravamento de doenças, induzem o uso de outras drogas psicoativas ilícitas (GOWING; ALI; WHITE, 2017) e ainda são responsáveis por mortes por overdose (GARAMI et al., 2017).

A presença dos receptores opioides em diversos locais, seja no SNC e TGI são responsáveis por desencadear diversos efeitos adversos, dentre eles depressão respiratória, euforia e sonolência excessiva. Além de constipação, por isso a necessidade de administrar laxativos ao prescrever opioides, bem como antieméticos devido ao aparecimento de náuseas e vômitos. Pode desencadear ainda tolerância fazendo-se necessário o aumento de dose para manter a analgesia, dependência pelo o aparecimento de sintomas característicos da síndrome de abstinência após a retirada repentina da administração do fármaco e hiperalgesia (WIERMANN et al., 2014; WIFFEN, 2017).

Segundo Walwyn et al. (2016), a administração prolongada de analgésicos opioides nos mais diversos tratamentos dolorosos é responsável pela indução da hiperalgesia mediada por receptores μ sendo caracterizada não com uma condição física normal, mas sim um mecanismo compensatório devido à excessiva ativação destes receptores, e por isso, o organismo desenvolve outras rotas de percepção dolorosa devido ao antagonismo excessivo destes receptores, podendo ter duração de até 3 semanas.

Para Vigellas-Pineda et al. (2016) e Neto José, Garcia, Garcia (2015) através de fenômeno dinâmico do uso contínuo de opioides, podem haver modulações e com isso ativação de receptores acoplados a proteínas Gs, que vão favorecer a ativação de proteínas quinases, fazendo com que a concentração de cálcio aumente no interior das células, revertendo a hiperpolarização instaurada pelo fármacos em questão, e com isso ocorra a síntese de neurotransmissores excitatórios agonistas de receptores NMDA, promovendo alterações no padrão normal das células presentes na substância cinza da medula espinhal e com isso ocorra ativação de sistemas com efeitos pró-nociceptivos.

Calvino Bernard (2013), em seu estudo, afirma que conjuntos neurais de células presentes na medula rostro-ventral (RVM) desempenham um papel importante na HIO, devido ao aumento de nociceptina, facilitando assim processos pró-nociceptivos por um funículo dorso-lateral espinhal descendente do RVM que desencadeia uma longa potencialização sináptica, devido à retirada súbita de opiáceos in vivo. Relata ainda que os

opioides ativam sistemas pró-nociceptivos mediados principalmente por receptores NMDA.

Leal e Sakata (2014) confirmam que a ativação de receptores NMDA por glutamato está envolvida no mecanismo de HIO devido uma alta liberação desse neurotransmissor no corno dorsal da medula espinhal. Descrevem ainda que esse efeito é marcado por outros mecanismos como o aumento de colecistocinina, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina, além de substância-P, nociceptina presente na medula rostral-ventromedial, proteína fos-C em neurônios sensitivos da medula, bem como prostaglandinas e quimiocinas e a dinorfina espinal que possui característica pró-nociceptiva. Há evidência que a ação dos opioides provoca aumento na liberação de neurotransmissores excitatórios de neurônios aferentes primários, desencadeando uma retroalimentação positiva que amplifica a aferência sensitiva. O sistema óxido nítrico sintase e hemoxigenase e a redução do controle inibitório glicinérgico, podem ainda estar envolvidos na HIO.

No estudo de Goldberg (2013), tal síndrome associa-se a alterações nas concentrações de glutamato e/ou GABA no cólon mitocondrial do cérebro, com base na observação de imagens de ressonância magnética de indivíduos que fazem o uso crônico de opioides, sendo a fração de glutamato aumentada, promovendo excitação no SNC devido à ativação de receptores NMDA.

Ainda segundo Martín et al. (2014), a HIO pode estar associada ao aumento no número de nociceptores nas fibras aferentes, além do aumento na quantidade de fibras gerando um sinal de falso dano ao SNC e então o estabelecimento da hiperalgesia. Tal fenômeno também pode estar ligado à influência genética devido à acetilação de histonas controlado pelos sistemas enzimáticos de histonas acetiltransferase e histonas desacetilases devido à exposição prolongada aos opioides.

CONCLUSÃO

A HIO está associada ao uso crônico dos analgésicos opioides, sendo este um importante problema de saúde, pelo uso irracional e dependência ou até mesmo pela frequente administração do âmbito hospitalar. Apesar dos diversos mecanismos atrelados a HIO, sejam mediados por receptores ou pelo aumento deles, crescente número de peptídeos ou por influência genética, o mais relatado dentre eles seria pela ativação de receptores NMDA devido ao aumento na liberação de glutamato induzida pelos opioides.

REFERENCIAS

CALVINO, B. L'hyperalgésie induite par les opioïdes. **Journal Douleurs: Évaluation - Diagnostic - Traitement**, v. 14, n. 5, p. 226-233, 2013.

GÁCIO, M. F.; LOUSANE, A. M. A.; PEREIRA, S.; CASTRO, C.; SANTOS, J. Bloqueio paravertebral no controle da dor aguda pós-operatória e dor neuropática do nervo intercostobranquial em cirurgia mamaria de grande porte. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 66, n. 5, p. 475-484, 2016.

GARAMI, J.; HABER, P.; MYERS, C. E.; ALLEN, M. T.; MISIAK, B.; FRYDECKA D.; MOUSTAFA, A. A. Intolerance of uncertainty in opioid dependency – Relationship with trait anxiety and impulsivity. **Journal Plos One**, v. 12, n. 7, p. 1-12, 2017.

GOLDBERG, Joel S. Chronic Opioid Therapy and Opioid Tolerance: A New Hypothesis. **Journal. Hindawi Publishing Corporation – Pain Research and Treatment**, v. 2013, p. 1-6, 2013.

GOLDENBERG, D. L.; CLAUW D. J.; PALMER, R. E.; CLAIR, A. G. Opioid use in fibromylgia: A Cautionary tale. **Journal Mayo Clinic Proceedings**, v. 91, n. 5, p. 640-648, 2016.

GOWING, L.; ALI, R.; WHITE, J. M. Opioid antagonists with minimal sedation for opioid withdrawal (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 1, n. 5, p. 1-53, 2017.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica e clínica**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.

LEAL, P. C.; SAKATA, R. K. Methods for the assessment of opioid-induced hyperalgesia in the perioperative period. **Revista Dor**, v. 15, n. 4, p. 296-299, 2014.

LIANG, D.; LI, X.; CLARK, J. D. Epigenetic Regulation of Opioid-Induced Hyperalgesia, Dependence and Tolerance in Mice. **Journal of Pain**, v. 14, n. 1, p. 36-47, 2013.

LIU, A.; WANG, X.; WANG, H.; LV, G.; LI, Y.; LI, H. Δ -opioid receptor inhibition prevents remifentanil-induced post-operative hyperalgesia via regulating GluR1 trafficking and AMPA receptor function. **Journal Experimental and therapeutic medicine**, v. 15, n. 5, p. 2140-2147, 2018.

LOURENÇO, B.; KOZU, K. T.; LEAL, G. N.; SILVA, M. F.; FERNANDES, E. G. C.; FRANÇA, C. M. P.; SOUZA, F. H. C.; SILVA, C. A. Contracepção para adolescentes com doenças reumáticas crônicas. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 57, n. 1, p. 73-81, 2017.

MARTÍN, A. G.; GARCIA, M. M.; FERRÁNDEZ, S. R.; GARCÍA, T. M. Hiperalgia asociada al tratamiento con opioides. **Revista de la Sociedad Española del Dolor**, v. 21, n. 5, p. 259-269, 2014.

MARTINEZ, J. E.; PEREIRA, G. A. F.; RIBEIRO, L. G. M.; NUNES, R.; ILIAS, D.; NAVARRO, L. G. M. Estudo da automedicação para dor musculoesquelética entre estudantes dos cursos de enfermagem e medicina da Pontifícia Universidade Católica - São Paulo. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 54, n. 2, p. 90-94, 2014.

MIRANDA, A. M. F.; PACHECO, M.; QUEIROZ, A. P.; SILVA, J. A.; ARAÚJO, P.; MARTINS, R. Cefaleia por uso excessivo de medicamentos. **Revista Infarma Ciências Farmacêuticas**, v. 27, n. 3, p. 183-190, 2015.

NETO JOSÉ, O. B.; GARCIA, M. A.; GARCIA, J. B. S. Revisiting methadone: pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical indication. *Revista Dor*, v. 16, n. 1, p. 60-66, 2015.

NIELSON, S.; LARENCE, B.; DEGENHARDT, L.; GOWING, L.; KEHLER, C.; LINTZERIS, N. Opioid agonist treatment for pharmaceutical opioid dependent people (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2016, n. 5, p. 1-61, 2016.

OBLADEN, Michael. Lethal Lullabies: A History of Opium Use in Infants. **Journal of Human Lactation**, v. 32, n. 1, p. 75-85, 2016.

PINEDA, P. M. G.; CASTILLO, D. P. M.; CASALLAS, J. C. G. Guía de tratamiento farmacológico del dolor agudo en el servicio de urgências. **Revista Salud Bosque**, v. 3, n. 1, p. 37-48, 2013.

Raffa RB, Pergolizzi JV Jr, Taylor R Jr, Ossipov MH. Nature's first "atypical opioids": Kratom and mitragynines. *J Clin Pharm Ther.* 2018;00:1-5. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12676>.

SALPETER, S. R.; BUCHLEY, J. S.; BRUERA, E. The Use of Very-Low-Dose Methadone for Palliative Pain Control and the Prevention of

Opioid Hyperalgesia. **Journal of Palliative Medicine**, v. 16, n. 6, p. 616-622, jun, 2013.

SERECIGNI, Josep Guardia. Los Antagonistas de los Receptores Opioides en el Tratamiento del Alcoholismo. **Revista Adicciones**, v. 27, n. 3, p. 214-230, 2015.

URTUBIA, B. F. Uso de opiáceos em niños com câncer avançado em cuidados paliativos. **Revista Chilena de Pediatría**, v. 87, n. 2, p. 96-101, 2016.

VILLEGAS-PINEDA, M. H.; PALACIO-GARCIA, C. A. Informe de caso: tolerância e hiperalgesia por opioides posterior a traumatismo abdominal. **Revista Colombiana de Anestesiología**, v. 45, n. 1, p. 12-15, 2017.

WALWYN, W. M.; CHEN, W.; KIM, H.; MINASYAN, A.; ENNES, H. S.; MCROBERTS, J. A.; MARVISON, J. C. G. Sustained Suppression of Hyperalgesia during Latent Sensitization by, μ -, δ -, and K- opioid receptors and α_{2A} Adrenergic Receptors: Role of Constitutive Activity. **The Journal of Neuroscience**, v. 36, n. 1, p. 204-221, 2016.

WIERMANN, E. G; DIZ, M. P. E.; CAPONERO, R.; LAGES, P. S. M.; ARAÚJO, C. Z. S.; BETTEGA, R. T. C.; SOUTO, A. K. B. A. Consenso Brasileiro sobre Manejo da Dor Relacionada ao Câncer. **Revista Brasileira de Oncologia Clínica**, v. 10, n. 38, p. 132-143, 2014.

WIFFEN, P. J.; WEE, B.; DERRY, S.; BELL, R. F.; MORE, R. A. Opioids for cancer pain - an overview of Cochrane reviews (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 1, n. 7, p. 1-23, 2017.

World Health Organization. Community management of opioid overdose. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/137462/9789241548816_eng.pdf;jsessionid=C88CAA136B29B664FC75A83779EC6413?sequence=1. Acesso: 14/04/2018.

XU, J.; LU, Z.; NARAYAN, A.; ROUZIC V. P. L.; XU, M.; HUNKELE, A.; BROWN, T. G.; HOEFER, W. F.; ROSSI, G. C.; RICE, R. C.; MARTÍNEZ-RIVERA, A.; RAJADHYAKSHA, A. M.; CARTEGNI, L.; BASSONI, D. L.; PASTERNAK, G. W.; PAN, Y. Alternatively spliced mu opioid receptor C termini impact the diverse actions of morphine. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 127, n. 4, p. 1561- 1573, 2018.