

# Receptores e antagonistas opióides: revisão da classificação e propriedades dos receptores e seus dois principais antagonistas: naloxona e naltrexona\*

Patricia Gouveia Ferraz\*\*

## Introdução

A história do uso medicinal de substâncias que têm afinidade por receptores opióides data de mais de 5 mil anos. O ópio, palavra de origem grega que significa suco, já era conhecido pelos antigos sumerianos, que também conheciam seus efeitos. Referências ao uso do suco da papoula (*Papaver somniferum*) foram encontradas nos escritos de Theophrastus, século III a.C. Médicos e comerciantes árabes introduziram o ópio no oriente, que era usado principalmente como antidiarréico.

Em meados do século XVI, o ópio era muito conhecido e utilizado na Europa, e “dentre os remédios que Deus todo poderoso quis dar ao homem para alívio de seus sofrimentos, nenhum era tão universal e tão eficaz quanto o ópio” (Jaffe e Martin, 1983).

No século XVIII, o hábito de fumar ópio era popular no oriente, e seus efeitos subjetivos eram socialmente mais aceitos. Na Europa, a aquisição do ópio era fácil, levando a um certo grau de abuso da substância, mas sem nunca ter atingido as proporções de danos sociais como o abuso de álcool (Dhawan e col., 1996).

Países islâmicos como a Arábia, a Turquia e o Irã mantinham o hábito de comer e fumar o ópio, como substituto das bebidas alcóolicas; na China e na Índia era consumido como a substância favorita de prazer.

O ópio contém mais de 20 alcalóides diferentes. Em 1805, Friedrich Sertüner isolou e descreveu um desses alcalóides, o qual denominou morfina, de Morfeu, deus grego dos sonhos. A descoberta de outros alcalóides do ópio seguiu-se rapidamente, até que em meados do século XIX o uso medicinal de alcalóides puros ao invés de preparações impuras de ópio foi largamente difundido pela Europa (Jaffe e Martin, 1983).

O alto potencial de abuso tanto do ópio quanto da morfina estimulou a pesquisa de outros analgésicos mais seguros, mais eficazes e com menor potencial de abuso. Isto levou à síntese da heroína (diacetilmorfina) que, apesar da eficácia, possui igual potencial de abuso. A dependência em relação a essas substâncias, sua toxicidade e seus graves efeitos colaterais estimularam a pesquisa de agentes antagonistas, e o primeiro a ser descoberto foi a nalorfina, que mais tarde saber-se-ia que tem ação mista: agonista-

## RESUMO

Este trabalho é uma revisão da literatura sobre a evolução dos estudos a respeito dos receptores opióides. Apresenta uma síntese da atual classificação desses receptores, conforme as determinações do Grupo de Receptores Opióides da União Internacional de Farmacologia (IUPHAR). E, finalmente, apresenta uma breve revisão farmacológica sobre as duas principais substâncias antagonistas opióides: naloxona e naltrexona.

## PALAVRAS-CHAVE

Receptores opióides, naloxona, naltrexona, antagonistas opióides, revisão.

\* Trabalho de conclusão do curso: Efeitos adversos e interações medicamentosas em psicofarmacoterapia, sob a orientação do Prof. Dr. Marco A. Marcolin.

\*\* Pós-graduanda do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

antagonista. Durante a década de 40, surgiram a naloxona e seu similar, a naltrexona, os primeiros antagonistas opióides puros (Jaffe e Martin, 1983).

Na década de 70, foram isolados os primeiros polipeptídeos endógenos que apresentavam ação semelhante aos opiáceos e que eram antagonizados pela naloxona; foram chamados de encefalinas e  $\beta$ -endorfinas (Hughes e col., 1975; Bradbury e col., 1976; Cox e col., 1976; Li e Chung, 1976; Pasternak e col., 1976).

Na década de 80, foi descoberto outro grupo de polipeptídeos, chamado de dinorfinas. Nesta mesma época, reconheceu-se que cada um dos peptídeos opióides fazia parte de um precursor protéico maior (Goldstein e col., 1981). Em mamíferos, são três os precursores: a) proencefalina A; b) prodinorfina ou preencefalina B e c) proopiomelanocortina.

A proencefalina A produz quatro metionina-encefalinas, uma leucina-encefalina, uma metionina-encefalina-Arg<sup>6</sup>-Phe<sup>7</sup> e uma metionina-encefalina-Arg<sup>6</sup>-Gly<sup>7</sup>-Leu<sup>8</sup>.

A prodinorfina ou a preencefalina B dá origem a dinorfina A e B e  $\alpha$  e  $\beta$ -neendorfina.

A proopiomelanocortina é precursor da corticotropina, da  $\beta$ -lipotropina e da melanotropina, junto com a  $\beta$ -endorfina.

Os receptores opióides estão presentes não só no sistema nervoso central, mas também no periférico, e foi a partir de preparados de íleo de pequenos mamíferos que se estudaram, há mais de 30 anos, as propriedades farmacológicas dos agonistas, dos antagonistas e dos receptores opióides.

## Terminologia

O termo *opiáceo* refere-se especificamente aos produtos derivados do suco da papoula, embora seja inadequadamente aplicado aos derivados sintéticos ou não da morfina. O termo *opióide* refere-se a qualquer composto ativo cujos efeitos são estereoespecificamente antagonizados pela naloxona. Ambos, inclusive os peptídeos endógenos, contribuíram substancialmente para a identificação dos receptores opióides (Jaffe e Martin, 1983).

Martin e col., em 1976, propuseram a existência de três tipos de receptores opióides, que foram denominados conforme as drogas usadas nos estudos: *mu* ( $\mu$ , de morfina), indutor de analgesia, miose, bradicardia, hipotermia, indiferença aos estímulos ambientais; *kappa* ( $\kappa$ , de cetociclazocine), indutor de miose, sedação geral, depressão dos reflexos flexores e *sigma* ( $\sigma$ , de SKF 10047 ou N-alinormetazocine), indutor de midríase, respiração aumentada, taquicardia e

*delirium*, que mais tarde provou-se não ser opióide por natureza. Kosterlitz e col. propuseram um quarto tipo de receptor chamado de *delta* ( $\delta$ , de *deferens*), a partir de estudos com preparados intestinais de rato *van deferens*. Existem, portanto, três tipos de receptores opióides confirmados por técnicas de biologia molecular atualmente. Existem algumas especulações em relação à existência de outros tipos de receptores opióides, mas, apesar dos novos avanços em biologia molecular, essas evidências não foram comprovadas.

A nomenclatura acima, para os receptores opióides, foi definida por farmacologistas e, posteriormente, biólogos moleculares renomearam os receptores  $\delta$ ,  $\kappa$  e  $\mu$ , para DOR, KOR e MOR. Ambas as nomenclaturas são descritas como confusas e insatisfatórias, uma vez que não informam sobre a natureza desses receptores nem sobre os agonistas endógenos que agem neles. Atualmente, aceita-se a definição proposta pelo comitê de nomenclatura de receptores e classificação de drogas da União Internacional de Farmacologia (IUPHAR), que preconiza que os receptores devem ser nomeados conforme seus ligantes endógenos e identificados por um algarismo numérico correspondente à ordem cronológica da demonstração de sua existência por meio de clonagem. Sendo assim, a designação genérica para esses receptores, nos quais os opióides agem como agonistas, deveria ser OP, e a esta acrescentado um número. Como o receptor  $\delta$  foi o primeiro a ser clonado, seu novo nome seria OP<sub>1</sub>;  $\kappa$  e  $\mu$ , que foram clonados subsequentemente, seriam OP<sub>2</sub> e OP<sub>3</sub>, e assim sucessivamente. Seriam reservadas letras subscritas para os subtipos, que até o momento são apenas hipotéticos (Dhawan e col., 1996).

## Caracterização dos receptores opióides

### Receptores OP<sub>1</sub> (d)

Os principais agonistas endógenos desses receptores são as encefalinas, que têm uma alta afinidade, porém, pouca seletividade. A maioria dos agonistas OP<sub>1</sub> são peptídeos derivados das encefalinas ou pertencem à classe de opióides da pele de anfíbios, como a deltorfina. Dentre os agonistas não-peptídeos, temos o SIOM, derivado da naltrexona, que é muito potente e seletivo para os receptores OP<sub>1</sub> (Kosterlitz e col., 1980).

Dentre os antagonistas dos receptores OP<sub>1</sub>, o que primeiro apresentou grande seletividade foi um análogo às encefalinas chamado ICI154,129. O derivado da naltrexona, o naltrindole, foi o primeiro antagonista seletivo sintetizado (Shaw e col., 1982).

No SNC, os receptores  $OP_1$  têm uma distribuição mais restrita em relação aos outros receptores opióides. As maiores concentrações desses receptores estão no bulbo olfatório, neocórtex, putâmen caudato e núcleo acúmbens. O tálamo e o hipotálamo têm uma concentração baixa desses receptores. Estudos imunocitoquímicos em um nível ultra-estrutural demonstram a existência de receptores  $OP_1$  pré-sinápticos, responsáveis pela influência inibitória dos opióides na emissão dos neurotransmissores e nos terminais de fibras aferentes primárias da espinha dorsal de ratos (Dhawan e col., 1996).

Os receptores  $OP_1$  têm um papel na analgesia, na integração motora, na motilidade gastrointestinal, na olfação, na respiração, nas funções cognitivas e no humor, dentre outras. Em ratos agonistas seletivos e endorfinas, por meio da estimulação de receptores  $OP_1$ , observou-se um aumento da atividade motora e a indução de efeitos semelhantes à ação de antidepressivos, que são dependentes da ação dopaminérgica (Baamonde e col., 1992).

Os receptores  $OP_1$  espinhais estão envolvidos com a ação antinociceptiva dos opióides, notada por meio da mediação de uma ação inibitória direta dos agonistas seletivos na liberação de substância P e calcitonina dos terminais de fibras aferentes primárias de nocicepção (Porreca e col., 1984; Sullivan e col., 1989; Drower e col., 1991; Improta e Broccardo, 1992; Stewart e Hammond, 1993).

O uso de agonistas  $OP_1$  reduz a frequência respiratória com prolongamento do tempo de expiração. Os receptores  $OP_1$ , tanto centrais como periféricos, parecem estar envolvidos na inibição do trânsito gastrointestinal. Receptores  $OP_1$  medulares são também importantes para a regulação cardiovascular e parece que participam do efeito hipotensor central da clonidina (Dhawan e col., 1996).

### Receptores $OP_2$ (k)

Os receptores  $OP_2$  foram inicialmente definidos *in vivo* pela atividade agonista da cetociclazocina, que marcadamente difere da ação da morfina. Os principais agonistas conhecidos são a cetociclazocina, a etilcetociclazocina, a bremazocina e a tifuladona, um derivado benzodiazepínico. Outros compostos têm sido sintetizados experimentalmente, mas o mais provável ligante endógeno desses receptores são as dinorfinas e seus vários análogos (Martin e col., 1976).

*In vivo*, a nor-binaltorfimina é um potente antagonista de receptores  $OP_2$ , porém sua seletividade é questionável. Outras substâncias são sintetizadas na tentativa de selecionar um antagonista potente e altamente seletivo para esses receptores, mas restritos a um contexto experimental (Emmerson e col., 1994).

A distribuição dos receptores  $OP_2$  é variável conforme a espécie, podendo ser identificados na camada mais interna do córtex cerebral, na substância nigra e nos núcleos interpendunculares (Nock e col., 1988).

Os receptores  $OP_2$  estão envolvidos na regulação de várias funções, tais como nocicepção, diurese, neuroendocrinossecreção e controle de funções imunológicas. Os receptores  $OP_2$ , tanto centrais quanto periféricos, medeiam as propriedades antidiarréicas dos opióides e estão envolvidos na termorregulação e na modulação de funções cardiorrespiratórias, estas em ratos. Em humanos, os agonistas de receptores  $OP_2$  podem produzir disforia (Hansen e Morgan, 1984; Handler e col., 1992; Hassen e col., 1984; Pfeiffer e col., 1986).

### Receptores $OP_3$ (m)

O conhecimento atual sobre as propriedades dos receptores  $OP_3$  advém do estudo de preparados de fígado de porco da Guiné, que é rico desse tipo de receptores (Dhawan e col., 1996).

A morfina alcalóide é um potente agonista com grande afinidade para receptores  $OP_3$ ; dentre as drogas não-peptídicas, a piperidina, um derivado da sulfentanila, é também um potente agonista opióide com grande seletividade para receptores  $OP_3$  (Emmerson e col., 1994).

Dentre os antagonistas opióides, a naloxona foi a primeira a ser sintetizada e tem grande afinidade por receptores  $OP_3$ . A naltrexona é menos seletiva para receptores  $OP_3$ , mas é mais potente e tem ação mais prolongada que a naloxona. Outros antagonistas de longa duração são a naloxazona e a naloxazina. Alguns desses antagonistas atuam de forma irreversível nos receptores  $OP_3$  (Magnan e col., 1982; Emmerson e col., 1994).

Os receptores  $OP_3$  estão distribuídos ao longo do neuroeixo; a maior concentração desses receptores está presente no putâmen caudato e em ordem decrescente nos seguintes: neocórtex, tálamo, núcleo acúmbens, hipocampo e amígdala. Estão presentes também nas camadas superficiais da espinha dorsal e nos terminais pré-sinápticos das fibras aferentes primárias de nocicepção (Besse e col., 1990).

Os receptores  $OP_3$  têm um papel importante no controle da nocicepção, e agonistas desses receptores bloqueiam as respostas nociceptivas a estímulos mecânicos, térmicos e químicos (Hansen e Morgan, 1984; Knapp e col., 1989).

Outras funções são controladas, pelo menos em parte, por receptores  $OP_3$ , tais como trânsito intestinal, respiração, ingestão alimentar, aprendizagem e memória, atividade locomotora, termorregulação, secreção hormonal e funções imunológicas. Todas essas, exceto a secreção hormonal, são deprimidas pela estimulação dos receptores  $OP_3$  (Dhawan e col., 1996).

## Biologia molecular dos receptores opióides

Os receptores opióides têm sido largamente estudados e, até o momento, mesmo com todo conhecimento de biologia molecular, não há evidências comprovadas da existência de subtipos desses receptores (Dhawan e col., 1996).

Com o auxílio da técnica de clonagem, identificou-se que os receptores opióides são membros da superfamília de receptores acoplados à proteína G, e seus parentes mais próximos são os receptores somatostatínicos (Evans e col., 1992; Kieffer e col., 1992).

A codificação gênica desses receptores tem sido caracterizada principalmente em ratos e humanos. No genoma humano, o gene codificador para receptor  $OP_1$  está locado no cromossomo 1, o gene codificador para o receptor  $OP_2$  está na parte proximal do braço longo do cromossomo 8 e o gene para o receptor  $OP_3$  está no braço distal do cromossomo 3. Não há evidências de múltiplos genes codificadores para tais receptores. Em contrapartida, são notáveis as evidências de múltiplos mRNA transcritos para os três receptores (Dhawan e col., 1996).

## Propriedades farmacológicas dos antagonistas opióides

Como já vimos anteriormente, há um vasta gama de substâncias antagonistas dos receptores opióides, com diferentes graus de afinidade e sensibilidade para cada um dos três receptores. Elegemos neste manuscrito a naloxona e seus derivados mais conhecidos, como a naltrexona, devido a suas propriedades e uso terapêutico.

As ações farmacológicas dos antagonistas opióides dependem do uso anterior de substâncias opiáceas ou não. A naloxona, na ausência de agentes opiáceos, administrada em doses de até 24 mg por via subcutânea, causa discreto desconforto geral e tontura. A naltrexona é mais eficaz se aplicada oralmente e seu tempo de ação é maior, mas da mesma forma seu efeito antagonista opióide é flagrado apenas na presença de agentes agonistas (Martin e col., 1973). Hollister e col. (1981) descreveram que doses agudas de 50 mg ou 100 mg de naltrexona em voluntários saudáveis provocou perda de energia, distúrbios gastrintestinais e depressão mental.

Ambas as substâncias aplicadas em humanos revertem prontamente os efeitos dos agonistas opiáceos semelhantes à morfina. Há aumento da frequência respiratória e da PA e diminuição da sedação. Um mg de naloxona EV bloqueia completamente os efeitos de

25 mg de heroína. Os efeitos antagonistas duram de uma a quatro horas, dependendo da dose de naloxona (Jaffe e Martin, 1983).

A melhor via de administração da naloxona é a parenteral; duração da ação é de aproximadamente quatro horas. Seu metabolismo é hepático, basicamente por conjugação com ácido glicurônico, e sua meia-vida no plasma é de aproximadamente uma hora. Doses orais são rapidamente metabolizadas na primeira passagem pelo fígado, e apenas 2% da potência é atingida (Jaffe e Martin, 1983).

A naltrexona, ao contrário da naloxona, retém muito da sua eficácia após a administração oral. Seu tempo de ação é maior, e a dose pode chegar a mais de 100 mg da naltrexona para evitar os efeitos euforizantes dos opiáceos. Após essa dose, o pico de concentração plasmático é atingido em uma ou duas horas; a meia-vida é de 10 horas. A naltrexona é muito mais potente que a naloxona, que bloqueia durante 48 horas o efeito de 25 mg de heroína (Jaffe e Martin, 1983).

No mercado nacional, o cloreto de naloxona está disponível em ampolas injetáveis de 1 ml, numa concentração de 0,4 mg/ml, sob o nome comercial de Narcan (Rhodia) (DEF, 98/99); a preparação para uso neonatal é de ampolas de 2 ml na concentração de 0,02 mg/ml. A naltrexona até o final da década de 80 só esteve disponível para uso experimental. No Brasil, o laboratório Cristália prepara-se para o lançamento dessa substância, que receberá o nome comercial de Révia, com apresentação de comprimidos com 150 mg de concentração, para administração oral.

Em relação à tolerância, sabe-se que os agentes antagonistas não promovem tolerância, ao contrário dos agonistas. Mesmo após o uso prolongado de altas doses de naloxona, sua interrupção não é seguida de sintomas de abstinência. Mas o uso de antagonistas pode precipitar a abstinência em indivíduos adictos em substâncias opióides. Os antagonistas opióides são considerados substâncias "neutras" ou desagradáveis, logo seu potencial de abuso é praticamente nulo (Jaffe e Martin, 1983).

Os antagonistas opióides são usados principalmente no tratamento da depressão respiratória induzida por opiáceos, mas são também empregados nos tratamentos de dependência alcóolica e de outras drogas. Recentes pesquisas avertam a possibilidade do uso de antagonistas opióides também em distúrbios abrangentes do desenvolvimento, principalmente no tratamento dos comportamentos de auto e hetero-agressividade (Taylor e col., 1991).

São duas as hipóteses que tentam explicar o envolvimento do sistema opióide endógeno no distúrbio de comportamento auto-agressivo. A primeira hipótese é a da *adição*. Esta sustenta que os comportamentos auto-agressivos são estímulos para *down regulation* e

aumento da tolerância dos receptores opióides a seus agonistas endógenos. Isso é sustentado pela evidência de que  $\beta$ -endorfinas são liberadas em resposta a estímulos adversos e que a administração de  $\beta$ -endorfinas resulta em tolerância e dependência (Madden e col., 1977; Wei e col., 1976).

A segunda hipótese é a da dor e esta sustenta que pacientes que apresentam comportamentos auto-agressivos possuem um elevado limiar sensorial induzido por opióides endógenos, que previnem a experiência da dor. Foram dosados elevados níveis de opióides no plasma e líquido cefalorraquidiano desses pacientes e demonstrada a diminuição do limiar sensorial após a aplicação de naltrexona (Gillberg e col., 1985; Sandman, 1988; Arnsten e col., 1983). Outra possibilidade é a de sedação por esses agentes antagonistas de receptores, reduzindo todas as atividades do paciente. É sabido que a naltrexona causa estimulação em doses baixas e sedação em doses altas (Campbell e col., 1988).

É sabido que os agentes agonistas opióides potencializam a ação sedativa de vários neurolépticos, mas os estudos com agentes antagonistas e suas interações com outras medicações ainda são muito incipientes, principalmente no caso da naltrexona, uma vez que seu uso até muito pouco tempo se limitava a contextos experimentais.

## Conclusões

Apesar do longo tempo de conhecimento dos agonistas opióides, o dos antagonistas é relativamente recente. Os atuais avanços em biologia molecular possibilitaram a elucidação e a classificação dos receptores opióides, mas as funções e mecanismos moleculares desses receptores e a aplicação deste conhecimento na prática clínica ainda podem ser considerados incipientes.

## SUMMARY

This study is a review of the specialized literature about opioid receptors. It contains a synthesis of the new classification of these receptors, according to International Union of Pharmacology (IUPHAR), as well as some pharmacological features and clinical use of the two main opioid antagonists: naloxone and naltrexone.

## KEYWORDS

Opioid antagonists, naloxone, naltrexone, opioid receptors, review.

## Bibliografia

1. ARNSTEN, A.F.T.; SEGAL, D.S.; NEVILL, H.B.; HILLIARD, S.A.; JANOWSKI, D.S.; JUDD, L.L. & BLOOM, F.S. Naloxone

- augments electrophysiological signs of selective attention in man. *Nature*, **304**: 725-727, 1983.
2. BAAMONDE, A.; DAUGÉ, V.; RUIZ-GAYO, M.; FULGA, I.G.; TURCAUD, S.; FOURNIÉ-ZALUSKI, M.C. & ROQUES, B.P. Antidepressant-type effects of endogenous enkephalins protected by systemic RB 101 are mediated by opioid delta and dopamine D1 receptor stimulation. *Eur. J. Pharmacol*, **216**: 157-166, 1992.
3. BESSE, D.; LOMBARD, M.C.; ROQUES, B.P. & BESSON, J.M. Pre and postsynaptic distribution of mu, delta and kappa opioid receptors in the superficial layers of the dorsal horn of the rat spinal cord. *Brain Res*, **521**: 15-22, 1990.
4. BRADBURY, A.F.; SMYTH, D.G.; SNELL, C.R.; BIRDSALL, N.J.M. & HULME, E.C. C-fragment of lipoprotein has a high affinity for brain opiate receptors. *Nature (Lond.)* **260**: 793-795, 1976.
5. CAMPBELL, M.; ADAMS, P.; SMALL, A.M.; TESCH, L.M. & CURRENS, E.L. Naltrexone in infantile autism. *Psychopharmacol. Bull.* **24**: 135-159, 1988.
6. COX, B.M.; GOLDSTEIN, A. & LI, C.H. Opioid activity of a peptide, beta-endorphin(61-91), derived from beta-lipotropin. *Pro. Natl. Acad. Sci. USA* **73**: 1.821-1.823, 1976.
7. DHAWAN, B.N.; CESSSELIN, F.; RAGHUBIR, R.; REISINE, T.; BRADLEY, P.B.; PORTOGHESE, P.S. & HAMON, M. International Union of Pharmacology. XII. Classification of opioid receptors. *Pharmacological Reviews* **48**: (4) 567-592, 1996.
8. DICIONÁRIO DE ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS (DEF) - 98/99. Produção do Jornal Brasileiro de Medicina.
9. DROWER, E.J.; STAPELFELD, A.; RAFFERTY, M.F.; DE COSTA, B.R.; RICE, K.C. & HAMMOND, D.L. Selective antagonism by naltrindole of the antinociceptive effects of the delta opioid agonist cyclic[d-Penicillamine2-d-Penicillamine5]enkefalin in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **259**: 725-731, 1991.
10. EMMERSON, P.J.; LIU, M.R.; WOODS, J.H. & MEDZIHRADESKY, F. Binding affinity and selectivity of opioids at mu, delta e kappa receptors in monkey brain membranes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **271**: 1.630-1.637, 1994.
11. EVANS, C.J.; KEITH, D.E. Jr.; MORRISON, H.; MAGENDZO, K. & EDWARDS, R.H. Cloning of a delta opioid receptor by functional expression. *Science (Wash. DC)* **258**: 1.952-1.955, 1992.
12. GILLBERG, C. & TERENIUS, L.G. Endorphin activity in childhood psychosis. *Arch. Gen. Psychiatry* **42**: 780-783, 1985.
13. GOLDSTEIN, A.; FISCHLI, W.; LOWNEY, L.I.; HUNKAPILLER, M.; HOOD, L.: *Porcine pituitary dynorphin: complete amino acid sequence of the biologically active heptadecapeptide*. *Pro. Natl. Acad. Sci. USA* **78**: 7.219-7.223, 1981.
14. HANDLER, C.M.; GELLER, E.B. & ADLER, M.W. Effect of  $\mu$   $\kappa$   $\delta$  selective opioid agonists on thermoregulation in the rat. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **43**: 1209-1216, 1992.
15. HANSEN, P.E. & MORGAN, B.A. Structure-activity relationship in enkephalin peptides. In: *The Peptides*, ed. by J. Meienhofer and S. Udenfriend, vol. 6, pp. 269-321, NY: Academic Press, 1984.
16. HASSEN, A.H.; FEUERSTEIN, G. & FADEN, A.I. Kappa opioid receptors modulate cardiorespiratory function in hindbrain nuclei of rat. *J. Neurosci.* **4**: 2.213-2.221, 1984.
17. HOLLISTER, L.E.; JOHNSON, K.; BOUKHABZA, D. & GILLESPIE, H.K. Aversive effects of naltrexone in subjects not dependent on opiates. *Drug Alcohol Depend.* **8**: 37-41, 1981.
18. HUGES, J.; SMITH, T.W.; KOSTERLITZ, H.W.; FORTHERGILL, L.A.; MORGAN, B.A. & MORRIS, H.R. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature (Lond.)* **258**: 577-579, 1975.

19. IMPROTA, G. & BROCCARDO, M. Spinal antinociceptive effects of [D-Ala<sup>2</sup>]deltorphin II, a novel and highly selective delta-opioid receptor agonist. **Peptides** **13**: 1123-1126, 1992.
20. JAFFE, J. H. & MARTIN, W.R. **Analgésicos e antagonistas opiáceos**. In: Goodman & Gilman - **As bases farmacológicas da terapêutica**, 6ª ed., Vol I, Editora Guanabara, 1983.
21. KIEFFER, B.; BEFORT, K.; GAVERIAUX-RUFF, C. & HIRTH, C.G. The delta opioid receptor: isolation of a cDNA by expression cloning and pharmacological characterization. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** **89**: 12.048-12.052, 1992.
22. KNAPP, R.J.; PORRECA, F.; BURKS, T.F. & YAMAMURA, H.I. Mediation of analgesia by multiple opioid receptors. In: *Advances in pain research and therapy*, ed. By C.S. Hill and W.S. Fields, pp. 247-289, Raven Press, New York, 1989.
23. KOSTERLITZ, H.W.; LORD, J.A.H.; PATERSON, S.J. & WATERFIELD, A.A. Effects of changes in the structure of enkephalines and of narcotic analgesic drugs on their interaction with m and d receptors. **Br. J. Pharmacol** **68**: 333-342, 1980.
24. LI, C.H. & CHUNG, D. Isolation and structure of a untraikontapeptide with opiate activity from camel pituitary glands. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** **73**: 1.145-1.148, 1976.
25. MADDEN, J.I.; AKIL, H.; PATRICK, R.L. & BARCHAS, J.D. Stress-induced parallel changes in central opioid levels and pain responsiveness in the rat. **Nature** **265**: 358-360, 1977.
26. MAGNAN, J.; PATERSON, S.J.; TAVANI, A. & KOSTERLITZ, H.W. The binding spectrum of narcotic analgesic drugs with different agonist and antagonist properties. **Naunyn-schmiedebergs Arch. Pharmacol** **319**: 197-205, 1982.
27. MARTIN, W.R.; EADES, C.G.; THOMPSON, J.A.; HUPPLER, R.E. & GILBERT, P.E. The effects of morphine and nalorphine - like drugs in nondependent and morphine dependent chronic spinal dog. **J. Pharmacol. Exp. Ther.** **197**: 517-532, 1976.
28. MARTIN, W.R.; JASINSKI, D.R. & MANSKY, P.A. Naltrexone, an antagonist for the treatment of heroin dependence. **Arch. Gen. Psychiatry** **28**: 784-791, 1973.
29. NOCK, B.; RAJPARA, A.; O'CONNOR, L.H. & CICERO, T.J. Autoradiography of [3H]U-69593 binding sites in rat brain: evidence for kappa opioid receptor subtypes. **Eur. J. Pharmacol** **154**: 27-34, 1988.
30. PASTERNAK, G.W.; SIMANTOV, R. & SNYDER, S.H. Characterization of an endogenous morphine-like factor (enkephalin0 in mammalian brain. **Mol. Pharmacol** **12**: 504-513, 1976.
31. PFEIFFER, A.; BRANTL, V.; HERZ, A. & EMRICH, H.M. Psychotomimesis mediated by kappa opiate receptors. **Science (Wash. DC)** **233**: 774-776, 1986.
32. PORRECA, F.; MOSBERG, H.I.; HURST, R.; HRUBY, V.J. & BURKS, T.F. Roles of mu, delta and kappa opioid receptors in spinal and supraspinal mediation of gastrointestinal transit effects and hot-plate analgesia in the mouse. **J. Pharmacol Exp. Ther** **230**: 341-348, 1984.
33. SANDMAN, C.A.  $\beta$ -endorphin dysregulation in autistic and self-injurious behavior: a neurodevelopmental hypothesis. **Synapse** **2**: 193-199, 1988.
34. SHAW, J.S.; MILLER, L.; TURNBULL, M.J.; GORMLEY, J.J. & MORLEY, J.S. Selective antagonist at the opiate delta-receptors. **Life Sci.** **31**: 1.259-1.262, 1982.
35. STEWART, P.E. & HAMMOND, D.L. Evidence for delta opioid receptor subtypes in rat spinal cord: studies with intraspinal naltriben, cyclic[D-Pen<sup>2</sup>, D-Pen<sup>5</sup>]enkephalin and [d-Ala<sup>2</sup>,Glu<sup>4</sup>]deltorphin. **J. Pharmacol. Exp. Ther** **266**: 820-828, 1993.
36. SULLIVAN, A.F.; DICKENSON, A.H. & ROQUES, B.P. Delta-opioid mediated inhibitions of acute and prolonged noxious-evoked responses in rat dorsal horn neurones. **Br. J. Pharmacol** **98**: 1.039-1.049, 1989.
37. TAYLOR, D.V.; HERTRICK, W.P.; NERI, C.L.; TOUCHETTE, P.; BARRON, J.L. & SANDMAN, C.A. Effect of naltrexone upon self-injurious behavior, learning and activity: a case study. **Pharmacol. Biochem. Behav** **40**: 79-82, 1991.
38. WEI, E. & LOH, H. Physical dependence of opiate-like peptides. **Science** **193**: 1.242-1.243, 1976.

**Endereço para correspondência:**

Patricia Gouveia Ferraz  
Rua Antero Mendes Leite, 186, ap. 01 - Aclimação  
04108-020 - São Paulo, SP