

# Opioides, sexo e gênero \*

## *Opioids, sex and gender*

Cláudia C. de A. Palmeira<sup>1</sup>, Hazem A. Ashmawi<sup>2</sup>, José Oswaldo de Oliveira Junior<sup>3</sup>, Irimar de Paula Posso<sup>4</sup>.

\*Recebido do LIM-08 Anestesiologia Experimental da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP). São Paulo, SP.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Sexo é um fator importante na modulação da experiência dolorosa. Evidências significativas têm demonstrado que a experiência à dor difere entre homens e mulheres, bem como na resposta à ativação do sistema opioide e seus efeitos analgésicos. Há evidências que as mulheres têm menor limiar que os homens para alguns estímulos algícos. Os neurotransmissores opioides e seus receptores estão centralmente envolvidos na resposta ao estresse, na supressão à dor e na ação dos analgésicos opioides. O objetivo deste estudo foi analisar a relação entre sexo, gênero e sistema opioide e discutir a relevância de um dos aspectos mais intrigantes da fisiologia da dor: a presença da diferença entre sexo e gênero, sistema opioide e as respostas da analgesia por opioides.

**CONTEÚDO:** Uma revisão da literatura sobre opioides, sexo e gênero, cujo objetivo foi mostrar dados atuais sobre a experiência dolorosa entre homens e mulheres, a ativação opioide central e a resposta aos analgésicos opioides.

**CONCLUSÃO:** Os dados disponíveis na literatura, e os trabalhos em andamento indicam que o sexo provavelmente seja responsável pelas diferenças à analgesia opioide em homens e mulheres, mas a direção e a magnitude destas diferenças dependem de variáveis que se interagem. Como fatores importantes que interagem na percepção dolorosa e na resposta analgésica opioide, devem ser levados em consideração os fatores socioculturais e biológicos, incluindo as variações hormonais em mulheres e a presença do hormônio masculino nos homens.

**Descritores:** Analgésicos opioides, Dor, Gênero, Sexo.

1. Médica Anestesiologista do Centro de Referência da Saúde da Mulher-Hospital Pérola Byington; Aluna de Doutorado da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil

2. Professor Colaborador da Disciplina de Anestesiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP); Médico da Equipe de Controle de Dor da Divisão de Anestesia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP. São Paulo, SP, Brasil.

3. Neurocirurgião, Responsável pelo Departamento de Terapia Antálgica, Cirurgia Funcional e Cuidados Paliativos da Escola de Cancerologia Celestino Bourroull da Fundação Antonio Prudente de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

4. Professor Associado do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; Responsável pela Equipe de Controle de Dor da Divisão de Anestesia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

Endereço para correspondência:

Dra. Cláudia C. de A. Palmeira

Rua Sabará, 427/82

01239-011 São Paulo, SP.

Fone: (11) 3061-7293

E-mail: ccapalmeira@usp.br

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Sex is a major factor for pain modulation. Significant evidences have shown that pain experience is different between men and women, as well as the response to opioid system activation and its analgesic effects. There are evidences that women have lower pain threshold compared to men. Opioid neurotransmitters and their receptors are centrally involved with stress response, pain suppression and opioids analgesic action. This study aimed to illustrate the relationship between sex, gender and the opioid system and to discuss the relevance of one of the most intriguing aspects of pain physiology: differences between sex and gender, opioid system and opioids analgesic response.

**CONTENTS:** A literature review on opioids, sex and gender, aiming to show current data on pain experience between men and women, central opioid activation and response to opioids.

**CONCLUSION:** Data in the literature and ongoing stu-

dies indicate that sex is probably responsible for differences in opioid analgesia between men and women, but the direction and magnitude of such differences depend on interacting variables. Socio-cultural and biological factors, including hormonal variations in women and the presence of male hormone in men are important factors interacting with pain perception and opioid analgesic response.

**Keywords:** Gender, Opioid analgesics, Pain, Sex.

## INTRODUÇÃO

O sexo e gênero são considerados fatores que influenciam na percepção dolorosa. Sabe-se que homens e mulheres experimentam de modo diverso o processo doloroso, assim como respondem de forma diferente a alguns analgésicos<sup>1</sup>. Entre os seres humanos, a dor sofre grande influência do meio sociocultural e emocional, tornando mais difícil o estabelecimento das diferenças dos fatores sociais, étnicos e culturais e dos fatores biológicos sobre a dor.

É importante que a definição sobre sexo e gênero seja esclarecida. Os termos sexo e gênero não são sinônimos. De acordo com a definição do *Institute of Medicine*, sexo é classificado em relação aos órgãos reprodutivos do homem ou da mulher, e de sua definição cromossômica, enquanto que gênero é definido pela autorrepresentação como homem ou mulher, ou como socialmente o indivíduo se apresenta<sup>1</sup>. A ausência de precisão semântica na literatura, por vezes, tem levado a conclusões equivocadas com relação aos termos.

A tolerância à dor é altamente influenciada pelas normas sociais sobre os gêneros. Homens que possuem uma forte identificação com as regras estabelecidas para o gênero masculino têm maior tolerância aos estímulos dolorosos, diferente dos homens que não têm a mesma responsabilidade para com estas normas. Os que pertencem a este grupo têm o nível de tolerância igual ao das mulheres<sup>2</sup>.

Diferenças sexuais no processo doloroso são frequentes em substância e magnitude, o conhecimento destas diferenças no sistema nervoso central (SNC) tanto na morfologia quanto em termos fisiológicos tem se tornado mais detalhado em experimentos com seres humanos e em animais<sup>3,4</sup>. Entre os fatores importantes, além dos socioculturais, estão os biológicos, onde se destacam os efeitos dos hormônios gonadais, incluindo as variações hormonais durante o ciclo menstrual nas mulheres<sup>5</sup> e a presença da testosterona nos homens.

O objetivo deste estudo foi ilustrar a relação entre sexo,

gênero e sistema opioide e discutir a significância de um dos aspectos mais intrigantes da fisiologia da dor: a presença das diferenças de sexo e gênero, sistema opioide e a resposta à analgesia por opioides.

## EPIDEMIOLOGIA

Doenças e síndromes que apresentam dor como sintoma principal têm prevalências distintas entre homens e mulheres. A dor crônica é mais prevalente em mulheres<sup>6</sup>, com prevalência na população geral em torno de 3.8%<sup>7,8</sup>. Mulheres procuram auxílio médico com maior frequência, fazem mais uso de analgésicos<sup>9</sup>, assim como fazem mais uso de opioides que os homens<sup>10</sup>.

Entre os sexos, as mulheres têm maior prevalência dos seguintes quadros, comparado com os homens:

- Fibromialgia<sup>11</sup>;
- Síndrome do cólon irritable<sup>12</sup>;
- Dor pélvica crônica<sup>12</sup>;
- Cistite intersticial<sup>12</sup>;
- Cefaleias<sup>9</sup>;
- Dor da articulação temporomandibular<sup>13</sup>;
- Dores por quadros autoimunes, como artrite reumatoide<sup>13</sup>.

## Analgesia opioide, sexo e gênero

Os neurotransmissores opioides endógenos estão implicados na supressão da dor, na resposta ao estresse e na ação dos fármacos analgésicos opioides<sup>14</sup>. As concentrações cerebrais regionais dos receptores  $\mu$  parecem ser diferentes entre homens e mulheres, e são reguladas pela idade e hormônios gonadais esteroides circulantes<sup>15</sup>.

O controle endógeno da dor e os hormônios gonadais estão inter-relacionados. Receptores opioides e de hormônios gonadais estão colocalizados em neurônios do SNC e periférico, e o sistema opioide endógeno é modulado por estrógeno e testosterona<sup>16</sup>. Há evidências que a variabilidade na resposta aos opioides está relacionada ao sexo do paciente. Experimentos em seres humanos mostram de maneira consistente que os receptores opioides  $\mu$  têm uma potência maior em mulheres<sup>17</sup>, e que mulheres que receberam opioide agonista  $\kappa$  têm melhor analgesia comparada aos homens<sup>18</sup>. A substância cinzenta periaquedutal e suas projeções descendentes para a medula rostroventral e para o corno dorsal da medula constituem um circuito neural essencial para a analgesia opioide, mas o mecanismo neural responsável pelas ações sexuais dimórficas da morfina permanece pouco esclarecido<sup>19</sup>. É quase certo que a morfina não produz o mesmo grau de antinocicepção em machos e fêmeas, principalmente em situações de dor crônica<sup>20</sup>. De ma-

neira interessante os estudos em animais mostram uma tendência para ação mais eficaz dos opioides em machos, enquanto que em humanos esses efeitos são menos claros<sup>19</sup>.

À parte das diferenças farmacodinâmicas das interações entre os hormônios gonadais e ação opioide, existem as diferenças farmacocinéticas entre os sexos, fatores genéticos e psicossociais e etnoculturais que estão relacionados às diferenças sexuais e analgesia opioide<sup>21</sup>.

### Modelos animais

A percepção dolorosa em machos e fêmeas tem sido estudada em trabalhos experimentais com animais submetidos a diferentes modelos de dor, avaliando-se espécie animal, idade e papel dos hormônios gonadais.

Desde 2000, estudos têm sido publicados sobre diferenças sexuais à analgesia por opioides em modelos animais<sup>13</sup>. Alguns têm demonstrado que, em roedores, os opioides são mais potentes ou têm maior eficácia em machos que em fêmeas<sup>22,23</sup>. A analgesia após o uso de morfina, por via sistêmica, mostrou-se menor em fêmeas ovariectomizadas que receberam reposição hormonal e, em machos, a castração diminuiu a resposta analgésica para o receptor  $\mu$ , enquanto que a reposição com testosterona aumentou a analgesia<sup>24</sup>.

Em ratos machos submetidos à gonadectomia logo após o nascimento, há aumento da hiperalgesia mecânica na inflamação, que diminui após reposição de testosterona. Estes animais também tiveram menor resposta analgésica após baixas doses de morfina<sup>25</sup>. Em fêmeas submetidas à androgenização após o nascimento com reposição de testosterona, e, posterior, ovariectomia, ocorre aumento da resposta analgésica à morfina sistêmica<sup>26</sup>. Estes dados sugerem um papel mais organizacional que ativacional dos hormônios gonadais na modulação a analgesia opioide<sup>27</sup>.

As variações cíclicas dos hormônios gonadais em fêmeas são um dos fatores responsáveis pelas diferenças sexuais à analgesia por opioides. Diferenças nas respostas analgésicas seguidas à administração ventricular de morfina são significativas em determinadas fases do ciclo das fêmeas, com grande sensibilidade ao opioide durante a fase de pró-estro, fase de maior nível plasmático de estrógeno, e menor durante a fase de estro, fase de menor nível plasmático<sup>28</sup>. Mesmo a expressão de receptores opioides  $\kappa$  varia durante o ciclo estral, sendo mais abundantes na medula rostroventral no estro e menor na fase de pró-estro<sup>29</sup>.

Ainda assim, apesar dos vários estudos experimentais sobre opioide, sexo e gênero publicados, os resultados

são, por muitas vezes, contraditórios. No entanto, este é um vasto e interessante campo que permite ousar enquanto investigadores, respeitando as peculiaridades que cada espécie animal apresenta na expectativa de que a pesquisa em laboratório possa inspirar à pesquisa clínica.

### Modelos humanos

Recentes estudos clínicos mostraram as diferenças entre os sexos em resposta à morfina. A analgesia com morfina é maior em homens, onde mulheres necessitaram doses 30% maiores para obter o mesmo nível de analgesia dos homens<sup>30,31</sup>. Sexo influencia as respostas analgésicas de diferentes opioides de maneira diversa. Agonistas  $\kappa$  parecem ser mais potentes em mulheres que homens e, por outro lado, podem exercer efeito antianalгésico nos homens<sup>32</sup>.

Em interessante estudo observou-se que mulheres que apresentavam duas variações do gene receptor da melanocortina-1 (MC1r), cabelos ruivos e pele sensível apresentam analgesia ao agonista  $\kappa$  alterada, com significativa resposta analgésica a agonista  $\kappa$ , em relação às mulheres sem essas variações, e que, em homens, o agonista  $\kappa$  produziu discreta resposta analgésica<sup>33</sup>.

Estudos com imagem mostram diferenças entre homens e mulheres no padrão espacial e na intensidade em resposta à dor aguda. A atividade cerebral em mulheres e homens jovens em resposta à um estímulo doloroso (injeção de solução hipertônica de salina no masseter), e em resposta ao agonista  $\mu$ , carfentanil, apresentou diferentes padrões. As mulheres foram avaliadas durante a fase folicular do ciclo menstrual, quando a sensibilidade à dor é menor, aproximando-se do limiar masculino. Homens tiveram ativação do sistema opioide  $\mu$  maior em áreas do tálamo anterior, gânglio ventral basal e amígdala, enquanto que, as mulheres tiveram redução da ativação opioide no núcleo accumbens, sugerindo que em níveis equivalentes de estímulo doloroso, homens e mulheres diferem em magnitude e direção e local de ativação do sistema opioide cerebral. O tônus opioide endógeno e o nível de ativação dos receptores opioides centrais durante estímulo de dor foi avaliado por tomografia com emissão de pósitrons, em mulheres em diferentes fases do ciclo menstrual, e em homens, ambos jovens e saudáveis. Os homens apresentaram grande ativação do sistema opioide endógeno no tálamo anterior, gânglio ventral basal e amígdala, comparado com as mulheres. As mulheres apresentaram redução no estado basal de ativação do sistema  $\mu$  opioide durante a dor no núcleo accumbens. Durante a fase folicular do ciclo as mulheres

mostraram menor ativação do sistema receptor  $\mu$  opioide durante comparado com os homens, estes dados demonstram o papel dos hormônios gonadais no sistema opioide<sup>14</sup>.

A diferença entre os sexos em resposta aos agonistas opioides  $\mu$  e  $\kappa$  foi avaliada, o sulfato de morfina, agonista  $\mu$ , e butorfanol, agonista  $\kappa$ , foram administrados para tratar dores agudas por trauma em homens e mulheres, na sala de emergência. Os resultados revelaram que ambos os agonistas opioides foram eficazes em tratar a dor, em ambos os sexos, no entanto, as mulheres responderam melhor ao butorfanol comparado com os homens<sup>31</sup>.

### Tolerância e efeitos adversos dos opioides entre os sexos

Infelizmente não existem dados significativos sobre tolerância e uso de opioide entre os sexos e gêneros. Diferenças sexuais aos opioides não são restritas apenas às propriedades analgésicas dos mesmos, mas também presentes em outras respostas aos opioides como aquelas envolvidas na atividade locomotora, sistema respiratório, aprendizado e memória, adição e sistema cardiovascular. A tolerância surge em consequência de repetida exposição ao opioide com diminuição do seu efeito analgésico, e tal qual a analgesia opioide pode ser influenciada pelo sexo<sup>19</sup>.

Alguns estudos com animais têm focado principalmente na tolerância à morfina. Houve significativa redução da analgesia à morfina no teste da placa quente e no teste do pulo em ratos machos tratados com morfina por 14 dias, contrastando esse resultado, as fêmeas não apresentaram tolerância no teste do pulo, e menos tolerância no teste da placa quente<sup>34</sup>. Como evidência, tem sido publicado que só os machos e as fêmeas na fase de pró-estro (altos níveis de estrogênio) desenvolvem tolerância aguda à morfina no teste de retirada da cauda<sup>35</sup>. Fêmeas ovariectomizadas e as que estavam na fase de menor nível de estrogênio, estro, foram refratárias à tolerância. A gonadectomia também aboliu a diferença entre os sexos quanto à tolerância no teste de retirada da cauda<sup>36</sup>.

Em relação aos efeitos adversos, muitos trabalhos direcionados à diferença entre os sexos sugerem que, em geral, as mulheres experimentam mais efeitos colaterais e de maior intensidade que os homens<sup>19</sup>. Em estudo retrospectivo com uma grande amostra, observou-se que os homens tiveram 50% a menos de náuseas e vômitos que as mulheres após a administração de opioide (meperidina, morfina e fentanil), para tratamento da dor após pequenas cirurgias<sup>37</sup>. A depressão respiratória foi mais significativa em mulheres, comparada com os homens

em estudo prospectivo controlado com placebo<sup>38,39</sup>. As mulheres também apresentaram mais bradicardia que os homens após opioide<sup>40</sup>, bem como mais sensações como boca seca e “fora do espaço”<sup>41</sup>.

### CONCLUSÃO

Os dados disponíveis na literatura, e os estudos em andamento indicam que o sexo provavelmente seja responsável por diferenças à analgesia opioide em homens e mulheres, mas a direção e a magnitude destas diferenças dependem de variáveis que interagem. Dose do opioide, características específicas do fármaco utilizado, via de administração, e características pertinentes ao paciente, como sexo, tipo de dor, fatores genéticos, idade, e hormônios gonadais estão interligados.

É importante que através das investigações das diferenças entre os sexos e gêneros em resposta à dor, e aos opioides nos seja possível esclarecer tais diferenças, e com isso oferecer melhor tratamento aos pacientes homens e mulheres.

### REFERÊNCIAS

1. Greenspan JD, Craft RM, LeResche L, et al. Studying sex and gender differences in pain and analgesia: a consensus report. *Pain* 2007;132(Suppl 1):S26-45.
2. Pool GS, Schwegler AF, Theodore BR, et al. Role of gender norms and group identification on hypothetical and experimental pain tolerance. *Pain* 2007;129(1-2):122-9.
3. McEwen BS. Permanence of brain sex differences and structural plasticity of the adult brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96(13):7128-30.
4. Aloisi AM, Ceccarelli I, Herdegen T. Gonadectomy and persistent pain differently affect hippocampal c-Fos expression in male and female rats. *Neurosci Lett* 2000;281(1):29-32.
5. Giamberardino MA, Berkley KJ, Iezzi S, et al. Pain threshold variations in somatic wall tissues as a function of menstrual cycle, segmental site and tissue depth in non-dysmenorrheic women, dysmenorrheic women and men. *Pain* 1997;71(2):187-97.
6. Keogh E, McCracken LM, Eccleston C. Do men and women differ in their response to interdisciplinary chronic pain management? *Pain* 2005;114(1-2):37-46.
7. Howard FM. Chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol* 2003;101(3):594-611.
8. Vincent K. Chronic pelvic pain in women. *Postgrad Med J* 2009;85(999):24-9.

9. Isacson D, Bingefors K. Epidemiology of analgesic use: a gender perspective. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 2002;26:5-15.
10. Parsells Kelly J, Cook SF, et al. Prevalence and characteristics of opioid use in the US adult population. *Pain* 2008;138(3):507-13.
11. Wolfe F, Ross K, Anderson J, et al. Aspects of fibromyalgia in the general population: sex, pain threshold, and fibromyalgia symptoms. *J Rheumatol* 1995;22(1):151-6.
12. Cervero F, Laird JM. Role of ion channels in mechanisms controlling gastrointestinal pain pathways. *Curr Opin Pharmacol* 2003;3(6):608-12.
13. Hurley RW, Adams MC. Sex, gender and pain: an overview of a complex field. *Anesth Analg* 2008;107(1):309-17.
14. Smith YR, Stohler CS, Nichols TE, et al. Pronociceptive and antinociceptive effects of estradiol through endogenous opioid neurotransmission in women. *J Neurosci* 2006;26(21):5777-85.
15. Zubieta JK, Dannals RF, Frost JJ. Gender and age influences on human brain mu-opioid receptor binding measured by PET. *Am J Psychiatry* 1999;156(6):842-8.
16. Wiesenfeld-Hallin Z. Sex differences in pain perception. *Gender Med* 2005;2(2):137-45.
17. Cook CD, Barrett AC, Roach AL, et al. Sex-related differences in the antinociceptive effects of opioids: importance of rat genotype, nociceptive stimulus intensity, and efficacy at the mu opioid receptor. *Psychopharmacology* 2000;150(4):430-42.
18. Gear RW, Miaskowsk C, Gordon NC, et al. The kappa opioid nalbuphine produces gender- and dose-dependent analgesia and antianalgesia in patients with postoperative pain. *Pain* 1999;83(2):339-45.
19. Dahan A, Kest B, Waxman AR, et al. Sex-specific responses to opiates: animal and human studies. *Anesth Analg* 2008;107(1):83-95.
20. Kepler KL, Standifer KM, Paul D, et al. Gender effects and central opioid analgesia. *Pain* 1991;45(1):87-94.
21. Fillingim RB, Gear RW. Sex differences in opioid analgesia: clinical and experimental findings. *Eur J Pain* 2004;8(5):413-25.
22. Mogil JS, Chesler EJ, Wilson SG, et al. Sex differences in thermal nociception and morphine antinociception in rodents depend on genotype. *Neurosci Biobehav Rev* 2000;24(3):375-89.
23. Craft RM. Sex differences in opioid analgesia: "from mouse to man". *Clin J Pain* 2003;19(3):175-86.
24. Stoffel EC, Ulibarri CM, Folk JE, et al. Gonadal hormone modulation of mu, kappa, and delta opioid antinociception in male and female rats. *J Pain* 2005;6(4):261-74.
25. Borzan J, Fuchs PN. Organizational and activational effects of testosterone on carrageenan-induced inflammatory pain and morphine analgesia. *Neuroscience* 2006;143(3):885-93.
26. Cataldo G, Bernal S, Markowitz A, et al. Organizational manipulation of gonadal hormones and systemic morphine analgesia in female rats: effects of adult ovariectomy and estradiol replacement. *Brain Res* 2005;1059(1):13-9.
27. Bodnar RJ, Kest B. Sex differences in opioid analgesia, hyperalgesia, tolerance and withdrawal: Central mechanisms of action and roles of gonadal hormones. *Horm Behav* 2010;58(1):72-81.
28. Bernal SA, Morgan MM, Craft RM. PAG mu opioid receptor activation underlies sex differences in morphine antinociception. *Behav Brain Res* 2007;177(1):126-33.
29. Drake CT, De Oliveira AX, Harris JA, et al. Kappa opioid receptors in the rostral ventromedial medulla of male and female rats. *J Comp Neurol* 2007;500(3):465-76.
30. Cepeda MS, Carr DB. Women experience more pain and require more morphine than men to achieve a similar degree of analgesia. *Anesth Analg* 2003;97(5):1464-8.
31. Miller PL, Ernst AA. Sex differences in analgesia: a randomized trial of mu versus kappa opioid agonists. *South Med J* 2004;97(1):35-41.
32. Gear RW, Miaskowsk C, Gordon NC, et al. Kappa-opioids produce significantly greater analgesia in women than in men. *Nat Med* 1996;2(11):1248-50.
33. Mogil JS, Wilson SG, Chesler EJ, et al. The melanocortin-1 receptor gene mediates female-specific mechanisms of analgesia in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(8):4867-72.
34. Badillo-Martinez D, Kirchgessner AL, Butler PD, et al. Monosodium glutamate and analgesia induced by morphine. Test-specific effects. *Neuropharmacology* 1984;23(10):1141-9.
35. Shekunova EV, Bernalov AY. Effects of memantine on estrogen-dependent acute tolerance to the morphine analgesia in female rats. *Eur J Pharmacol* 2006;535(1-3):78-85.
36. Mousavi Z, Shafaghi B, Kobarfard F, et al. Sex differences and role of gonadal hormones on glutamate level in the nucleus accumbens in morphine tolerant rats: a microdialysis study. *Eur J Pharmacol* 2007;554(2-3):145-9.
37. Cepeda MS, Farrar JT, Baumgarten M, et al. Side effects of opioids during short-term administration: effect of age, gender, and race. *Clin Pharmacol Ther*

2003;74(2):102-12.

38. Sarton E, Teppema L, Dahan A. Sex differences in morphine-induced ventilatory depression resides within the peripheral chemoreflex loop. *Anesthesiology* 1999;90(5):1329-38

39. Sarton E, Olofsen E, Romberg R, et al. Sex differences in morphine analgesia: an experimental study in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2000;93(5):1245-54.

40. Fillingim RB, Ness TJ, Glover TL, et al. Morphine

responses and experimental pain: sex differences in side effects and cardiovascular responses but not analgesia. *J Pain* 2005;6(2):116-24.

41. Zacny JP. Morphine responses in humans: a retrospective analysis of sex differences. *Drug Alcohol Depend* 2001;63(1):23-8.

Apresentado em 02 de fevereiro de 2011.

Aceito para publicação em 30 de maio de 2011.