

CM 144

DOR E NEURO-HORMÔNIOS

Trabalho realizado por Aurea Maria Vaccaro e
Maryangela L. Darella
12º semestre - Medicina

Orientador: Dr. J.F. DRUMMOND

UFSC - 1986

Agradecemos ao Prof. Giles Alexander Rae, e a todos os pacientes que convivemos diariamente, e com os quais aprimoramos o nosso conhecimento no tratamento da dor.

- 1 - Histórico
- 2 - Dimensões da experiência da dor
 - 2.1 - Dimensão discriminativo-sensorial
 - 2.2 - Dimensão afetivo-emocional
 - 2.3 - Dimensão cognitivo-avaliativa
- 3 - Peptídeos opióides endógenos
 - 3.1 - Receptores opióides
 - 3.2 - Endorfinas
 - 3.3 - Enkefalinas
- 4 - Implicações clínicas
- 5 - Conclusões
- 6 - Referências bibliográficas

1 - HISTÓRICO

Caracterizar a primeira referência bibliográfica sobre o fenômeno doloroso é difícil e nos pode levar a erros, uma vez que diversas culturas, povoando este planeta possivelmente à mesma época, fizeram observações a respeito, apresentando conclusões diferentes, mas sempre salientando a relevância do tema.

Os chineses há milênios A.C. consideravam a dor como uma alteração no fluxo de certa modalidade de energia orgânica (8). Povos primitivos conseguiam associar traumas externos à dor superficial, inclinando-se porém a considerar os espíritos como causadores da dor de origem profunda (8). Os grandes filósofos gregos se preocuparam com as manifestações dolorosas, Hipócrates (460-377 A.C.) inaugurando o período científico da Medicina. Na época, utilizavam o ópio e seus derivados, a cicuta e o meimendroo, a fim de obter a supressão dos sintomas e o conhecimento objetivo dos efeitos de certas ervas medicinais. Aristóteles considerou a dor como um estado de sentimento, a antítese da experiência do prazer, o epíteto da sensação de falta de satisfação (2). Na Bíblia (Gen 3,16), Jeová, ao expulsar Adão e Eva do paraíso, amaldiçoou a mulher com dores do parto. A aceitação disto como verdade inconteste e imutável, causou polêmicas ainda na Idade Média, levando à fogueira pessoas que tentaram minorar os sintomas algícos do parto.

Dentro da mitologia latina, Diana e Leto são condenadas a terem partos prolongados e dolorosos, demonstrando preocupação pela dor das parturientes. Os assírios, babilônios e egípcios invocavam Ister, a deusa da Obstetrícia, além de haver referências ao uso de ervas, que produziam perda da consciência. Na América do Sul, o império incaico (final do século V) conhecia o efeito anestésico das folhas de coca (*Erythroxylum coca*) (5).

O século XIX considerou as dores como sensações primárias dirigidas por estruturas nervosas especiais, que apresentavam a capacidade de receber, conduzir e perceber a natureza e origem do estímulo. Atualmente acredita-se que o fenômeno doloroso seja composto pela percepção, somando-se a esta outras sensações como a emoção, a afetividade e elaborações psico-fisiológicas secundárias. (2).

Países que vivenciaram a II Guerra Mundial, aumentaram o interesse no tratamento da dor, a partir desta e em atitude multidisciplinar, entre eles os Estados Unidos da América do Norte, Inglaterra, Canadá, Dinamarca e Japão. (2).

Na Universidade de Washington em 1951, Bonica e White fundam a primeira clínica de dor. (2).

A comprovação, na década de 70, da existência de receptores opiáceos endógenos provocou ainda maior interesse pelo tratamento das manifestações dolorosas, surgindo assim muitas outras Clínicas de Dor.

2 - DIMENSÕES DA EXPERIÊNCIA DA DOR

Graças ao aparecimento da córtex cerebral e do tálamo os Homens tornaram-se a forma superior de vida no reino animal, enquanto formas primitivas reagem à estímulos por reflexos, o Homem através dos receptores, perceptores e transmissores próprios consegue identificá-los, quanto a intensidade e qualidade, sendo compreendido pelo SNC como estímulo algico. Ainda que desagradável, a dor é um sinal de alerta e proteção ao organismo, pois do prejuízo funcional ou anatômico restrito à pequenas células, pode estender-se à sistemas e todo o organismo, tornando-se deletérica. Isto demonstra que o limiar de resposta do órgão está sendo ultrapassado.(10,11).

A dor não é um fenômeno somente físico, se por um aspecto o local afetado depende da extensão de receptores, concentração ou densidade de sensores, tornando-a diretamente relacionada a sua intensidade e natureza, por outro seu componente psicológico está centrado nas memórias frequentes de fenômenos dolorosos, experimentados, armazenados e no estado de homeostase do indivíduo(10,11,13).

"No curso do desenvolvimento individual "a dor relaciona-se de modo complexo na mente como os sentimentos do bem e mal, amor e ódio, inocência e culpa, recompensa e castigo, vitória e derrota". O acúmulo dos processos relacionados com o desenvolvimento de tais valores, ocorre em sua maior parte na infância e estes são presumivelmente guardados no sistema central de controle (cognitivo) o qual fornece à memória elementos que permitem discriminar sob quais circunstâncias dor e sofrimento devem ser sentidos(11)".

O sofrimento provocado por fenômenos dolorosos, desde tenra idade, pode tornar indivíduos condicionados à respostas mais rápidas ou não dependendo da circunstância (10,13).

O fenômeno álgico pode ainda ser usado para manipular as pessoas, revelando o sofrimento um indivíduo pode diminuir sua responsabilidade diante de atos que esteja envolvido, ou conseguir a atenção desejada (10).

Estas considerações sugerem a existência de três grandes dimensões psicológicas da dor:

1a. - discriminativo-sensorial

2a. - afetivo-emocional

3a. - cognitivo-avaliativa

2.1-Dimensão discriminativo-sensorial

As terminações nervosas periféricas, em relação aos estímulos nódicos, agiriam como receptores, Charles Bell, em 1811, hipotetizou sua especificidade sensitiva, desenvolvida por Von Frey, em 1894, e questionada pela Escola de Oxford, em 1955.

As fibras nervosas foram agrupadas, por Erlanger e Gasser, em três classes, partindo da observação de que sua velocidade de condução é diretamente proporcional ao seu diâmetro:

1. Classe A. - fibras mielínicas, de 1 a 20 micras de diâmetro, cuja velocidade de condução é de 5 a 100 m/seg. subdivididas de acordo com o seu calibre decrescente, em alfa, beta, gama e delta (5,9). São responsáveis pela transmissão dos impulsos térmicos, dolorosos imediatos e proprioceptivos. *As fibras*

Essas

são responsáveis pela dor rápida, com sensação de latência e duração curtas, geralmente percebidas como pontada ou agulhada().

2. Classe B. - fibras mielínicas, de diâmetro inferior a 3 micras, cuja velocidade de propagação é de 3 a 14 m/seg(8).

3. Classe C. - fibras amielínicas, delgadíssimas, cuja velocidade de transmissão é de 0,5 a 2 m/seg. São responsáveis pela dor lenta com latência e duração mais longas, percebida como sensação extremamente desagradável. (5,9).

A informação algica desde sua origem até a percepção consciente, caminha por distintas vias, sendo a mais importante a via neoespinotalâmica, de aparição filogenética mais recente, e a via paleoespinotalâmica, mais antiga (10).

A via neoespinotalâmica é composta por três neurônios: O 1º com o corpo celular localizado em gânglio sensitivo dorsal da medula espinhal, do qual se origina a fibra aferente primária ou prolongamento periférico que se conexiona com órgãos de recepção os chamados receptores. O prolongamento central dessa célula penetra na medula espinhal, fazendo sinapse com o segundo neurônio do trato sensitivo, localizado na medula espinhal, que origina um axônio que se cruza ou não para o lado contralateral, atingindo o tálamo. Nessa região se faz a sinapse com o terceiro neurônio da via de sensibilidade, que se localiza nos núcleos talâmicos. Das células deste núcleo saem fibras para regiões sensitivas da córtex cerebral. Esta via é denominada específica, pois é rápida, direta e fidedigna, possibilitando boa discriminação do local da dor e de sua intensidade.

As fibras pós-sinápticas do tipo C cruzam a medula, atingindo o trato espinotalâmico anterior (paleoespinotalâmico), o segundo grande sistema, denominado via inespecífica, emite informações sensoriais, transmitidas por ramificações dos neurônios primários. Conduz informações nociceptivas à formação reticular, região muito antiga do cérebro, basicamente uma formação do tronco encefálico, onde os neurônios possuem ramificações profusas,

heterogêneas e extensas, de condução lenta e difusa, e abundantes conexões (diversas sinapses) com outras estruturas do sistema nervoso central, que controlam o comportamento emocional. Em razão de sua anatomia, a informação algica se dispersa em várias sinapses, impossibilitando a discriminação do local originariamente afetado (8,13).

"A percepção da dor depende, segundo a teoria de Melzack e Wall, da interação da atividade das fibras grossas (transmissoras da sensibilidade não dolorosa) e fibras finas (transmissoras da sensibilidade dolorosa) na medula, ao nível da coluna dorsal.

Assim a excitação de fibras finas produz um aumento da resposta neuronal aos estímulos nociceptivos e contrariamente, a estimulação seletiva de fibras grossas reduz a resposta neuronal aos mesmos estímulos (Teoria da Comporta). Pois, as células da substância gelatinosa têm ação inibidora sobre as fibras finas, que fazem sinapse com neurônios do trato espinhal (T). Por outro lado as fibras finas, quando estimuladas, inibem as células da substância gelatinosa. Deste modo haveria diminuição da inibição para as fibras que são inibidas pelas referidas células, e o estímulo passaria livremente para células T. As fibras grossas, por sua vez, quando estimuladas, excitam as células da substância gelatinosa, a qual aumentaria a inibição exercida e dificultaria quando excitada a passagem do estímulo vindo pelas fibras finas (11)".

2.2 - Dimensão afetivo-emocional

A formação reticular e o sistema límbico recebem projeções dos feixes medulares, que levam informações sobre a natureza

e localização dos estímulos. Por outro lado, poderosas influências inibitórias, descendentes da córtex, são exercidas sobre as células da coluna dorsal e o feixe espinhal, podendo modular o impulso, após ter sido o mesmo transmitido pelo sistema discriminativo. A córtex frontal também desempenha relevante papel na mediação entre atividades cognitivas e afetivo-emocionais, além disto, processos psicológicos os mais diversos têm acentuada influência sobre a qualidade e intensidade da dor (13).

2.3 - Dimensão cognitiva-avaliativa

Foi observado que a atividade cognitiva como os valores culturais, ansiedade, atenção e sugestão, têm profundo efeito na experiência da dor. Estas atividades estão subordinadas em parte ao sistema cortical e podem afetar a dimensão da discriminação da sensibilidade, ou da dimensão emocional afetiva. Portanto excitação em jogos e guerra aparecem para bloquear ambas as dimensões da dor, enquanto que sugestões e placebos podem modular a dimensão emocional afetiva e deixar os sentidos de discriminação em dimensão perturbada.

As funções cognitivas são capazes de atuar seletivamente no proceder sensorial ou nos mecanismos emocionais. A entrada sensorial é localizada, identificada em suas propriedades físicas e valorizadas de acordo com as experiências passadas, e modificadas antes de ativarem o sistema discriminativo emocional. Homens feridos em batalhas podem sentir pouca ou nenhuma dor em ferimentos extensos mas podem queixar-se dolorosamente num pequeno ato de punção venosa. Cães que repetidamente recebem alimentos imediatamente após suas peles serem golpeadas, cortadas e queimadas, respondem imediatamente a esses estímulos, como sinal de alimentação, e salivam, sem mostrar nenhum conhecimento da dor; prontamente como cães normais quando o estímulo é aplicado a outras par

tes do corpo.

O sistema neural que cria estas complexas funções de identificação, avaliação e modulação são condutos seletivos que podem conduzir rapidamente ao córtex, em vista disso a informação sensorial e somática tem a oportunidade de ser analisada mais tarde, interagindo com outros pontos sensoriais ativando os depósitos da memória que desencadeiam respostas estratégicas. Então deve ser capaz de atuar seletivamente nos sentidos e sistemas emocionais, com capacidade de influenciar suas respostas transmitidas por condutores mais lentos. Melzack e Wall têm proposto que a coluna dorsal e a projeção dorso lateral são caminhos do estímulo de tendência emocional no sentido de fuga ou ataque, e a informação cognitiva baseada em análises de multiformas de informações das experiências passadas e a probabilidade de diferentes respostas estratégicas. Estas três formas de atividades poderiam influenciar mecanismos motores responsáveis pelo complexo modelo das conhecidas respostas que caracterizam a dor. A questão crucial permanece: O ponto somático tem acesso às áreas reticulares e límbicas, a estimulação de algumas áreas podem produzir um ou outro tipo de resposta.

Melzack e Casey propõe que porções do sistema reticular e límbico funcionem como um monitor central de intensidade daquelas atividades que eram determinadas em parte pela intensidade do estímulo da célula T, depois da experimentação da modulação do portão controle no corno dorsal.

As células mediais da formação reticular são capazes de somar os impulsos de regiões distintas dos sítios corporais, Fora disso os estímulos de atividades de descargas de algumas destas células permanecem por alguns segundos, sua atividade pode prover uma medida de intensidade total sobre a célula T, por períodos relativamente longos. Essencialmente, ambos os tipos de impulsos transformam discretos espaços de informações temporais em informações intensas. Melzack e Casey propõe que a produção destas cé-

lulas aumente a um nível de intensidade crítico, ativando aquelas áreas cerebrais, diminuindo os efeitos positivos e mantendo a tentência. Além deste nível, esta produção ativa áreas que estão sobre efeitos negativos e condições adversas, eles sugerem que os mecanismos de condução associados com a dor sejam ativados quando o ponto sensor somático conduz para o sistema emocional afetivo alcançando o nível crítico.

Esta noção é bem apropriada com as observações realizadas em animais onde estes procuram diminuir a intensidade de estimulação elétrica de alguns sistemas de estruturas límbicas, porém escapam ou aumentam muito a intensidade de algumas áreas. Sinais dessas estruturas límbicas do sistema motor juntas com a informação derivada dos sensores e processos do conhecimento podem seletivamente ativar redes neuronais que servem a respostas padrões de adaptação. A complexa sequência que caracteriza a dor são determinadas por sentidos emoções e processos de conhecimento que atuam no mecanismo motor. Por mecanismo motor Melzack e Casier querem denominar toda área do cérebro que contribui para resposta padrão de conduta, essas áreas se estendem através de todo Sistema Nervoso Central, e sua organização deve estar em princípio complexa como o sistema de estímulos de partida estão distribuídos distantes uns dos outros.(13).

3 - PEPTÍDEOS OPIÓIDES ENDÓGENOS

A primeira evidência de que existia um sistema analgésico endógeno resultou da observação, feita em ratos, de que, ao se estimular discretas áreas do cérebro, inicialmente a substância periaquedutal cinzenta, se obtinha inibição profunda das respostas aos estímulos dolorosos. Os efeitos foram descobertos por serem extremamente seletivos. Embora os animais continuassem alertas e ativos, respondendo a estímulos ineficazes, as estimulações nóxicas não produziam a valorização esperada. Tais experiências foram confirmadas em pacientes que apresentavam dor intratável. Eletrodos foram colocados perto daquela região e estimulados. Como nos modelos de laboratório, a dor foi aliviada, indicando a existência em humanos, como em animais, de um sistema que, quando ativado, é especificamente dirigido para o controle da dor (6,3,).

Muitas pesquisas têm sido desenvolvidas no sentido de tentar o mapeamento deste sistema de modulação. Evidências atuais indicam que é o sistema descendente que controla a dor, do ponto de vista neurofisiológico, bloqueando a atividade neural, ao nível do cordão medular (Teoria do "portão") (13). Além disto, a descoberta recente de neuro-hormônios (endorfinas e encefalinas) de ação analgésica específica, demonstrou o duplo aspecto do mecanismo inibitório, isto é, suas vias anatômicas e seu componente bioquímico.

3.1 - Receptores opióides

Foram isolados receptores opióides da fração somato-sináptica de homogeneizado cerebral (membrana sináptica). São estruturas proteolíticas, com características físicas e químicas, apresentando mecanismo de ação e encaixe próprios. Estão presentes apenas nos vertebrados, em diferentes áreas corporais (SNC e trato gatro-intestinal). Nos homens e nos primatas tardios, o cérebro contém o maior número destes receptores. Amígdala, hipotálamo, corpo estriado, núcleo caudado, substância periaquedutal cinzenta e tálamo, são as áreas mais bem dotadas destas formações. A substância cinzenta medular e o cordão espinhal também as possuem, sobretudo na substância gelatinosa. Não existem no cerebelo e apenas em pequenas concentrações na córtex.

A descoberta destes receptores fez com que se acreditasse na existência de uma substância endógena que os ocupasse. Em 1975, Terenius e Hughes, independentemente, isolaram uma substância que possuía ação semelhante à dos opióides, a qual era reversível pelo naloxone. Foram chamadas genericamente de endorfinas (8).

O conhecimento das endorfinas tem promovido considerável compreensão da maneira como o analgésico narcótico alivia a dor. Drogas, como a morfina, atuam presumivelmente imitando a ação das endorfinas nas redes de modulação da dor. As endorfinas têm permitido explanação, tanto anatômica como química, do fenômeno da analgesia por estimulação, o que está comprovado pelas seguintes descobertas:

1a. - receptores opióides e endorfinas estão normalmente presentes, em altas concentrações, em áreas como a substância periaquedutal cinzenta, onde a estimulação analgésica é provocada;

2a. - há precisa correlação anatômica entre os receptores opióides, a distribuição das endorfinas e os núcleos em que

a analgesia pode ser provocada por estimulação elétrica ou por micro-injeções de opióides;

3a. - naloxone, um antagonista específico dos opióides, bloqueia parcialmente a analgesia produzida por estimulação;

4a. - Lesões da substância periaquedutal bloqueiam a analgesia do sistema de opióides. Embora determinados detalhes das endorfinas ainda não sejam conhecidos, micro-injeções de pequenas quantidades de opiáceos dentro daquela região, também produzem analgesia (6).

3.2 - Endorfinas

Hughes e cols. descreveram dois pentapeptídeos que apresentavam potente ação agonista, no homogeneizado cerebral de porcos. Cox, Goldstein e Li os chamaram de beta - endorfinas, em contraste com o outro fragmento, descrito por Guillemin e cols., nomeado como alfa - endorfina (3).

A capacidade analgésica das endorfinas está diretamente ligada ao número dos amino-ácidos que compõe suas respectivas cadeias, isto é, quanto maior o número dos mesmos, mais intensa a analgesia.

Estes peptídeos estão presentes na pituitária, supra-renal, intestinos e SNC. Hoje, com as técnicas automatizadas da biologia, a possibilidade de sintetizá-los é quase infinita, sobretudo pelo tipo de família prolífica de que fazem parte (8).

Apesar da grande expectativa de que fossem substâncias inócuas ao organismo, não são desprovidas dos efeitos maléficos da dependência orgânica e da tolerância. A beta-endorfina é muito resistente à inativação plasmática e pode ser injetada intravenosamente, causando analgesia por duas a três horas, devido à sua prolongada meia vida.

3.3 - Enkefalinas

Em 1975, na busca da "morfina endógena" por vários laboratórios, foram identificadas, no tecido cerebral, as enkefalinas, que apresentavam grande afinidade na ligação com receptores opióides.

Estão presentes na glândula supra-renal e na hipófise(8), possuem atividade semelhante à morfina e são antagonizados pelo naloxone.

A metionina-enkefalina é mais potente que a leucina-enkefalina e ambas provavelmente são inativadas pela amino-peptidase de (8), visto que a vida média delas é de um minuto apenas. A metionina-enkefalina está localizada na fração 61-65 do amino-ácido da beta-lipotrofina humana, no peptídeo da hipófise da ovelha, um hormônio poli-peptídeo de 91 amino-ácidos. Enkefalinas análogas têm sido sintetizadas.

Inibição direta ocorre quando a enkefalina, liberada pelos inter-neurônios das células da substância gelatinosa, ocupa os receptores opióides, localizados nas sinapses dos nociceptores aferentes e impede a liberação da substância P e outros transmissores nociceptivos. Aquelles neurônios são ativados sempre que os axônios descendentes vêm de centros superiores do SNC ou de aferentes proprioceptivos. Secretam primeiramente a substância P, na junção sináptica.(3).

4 - IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

O conhecimento do sistema de modulação da dor e as endorfinas promoveram melhoria básica no controle da dor. Reconheceu-se que a transmissão da dor e o sistema de modulação são entidades separadas, e que operam por mecanismos distintos.

Drogas como AAS, acetaminofen ou anti-inflamatórios não esteróides, são agentes que bloqueiam a transmissão no sítio periférico e em receptores não opióides no SNC. Em contraste, opióides, como a morfina e a codeína, atuam em área específica do cérebro, ativando o sistema de supressão da dor. Desde que tais drogas agem em locais diferentes e por mecanismos distintos, seu uso, em combinação é racional, quando nenhum deles isoladamente é suficiente para controlar a dor (6).

Um novo desenvolvimento no uso dos opióides tem sido o de administrá-los localmente, ao nível da medula, uma vez que as endorfinas e receptores opióides estão presentes no corno posterior da substância cinzenta. A aplicação de morfina ou outro analgésico narcótico diretamente na medula, no espaço epidural ou no sub-aracnoidiano, produz analgesia regional de qualidade intensa, longa e reversível pelos antagonistas opióides. Este método está começando a ser usado clinicamente para alívio de dores no pós-operatório e em pacientes portadores de câncer. Alguns destes doentes permanecem com o cateter no espaço peridural por semanas ou meses, através do qual o analgésico é injetado de modo intermitente.(7).

Pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo II em uso de clorpropamida e fazendo ingestão de álcool, mesmo moderadamente, apresentam vasodilatação facial, intensa e aguda, que é

inibida ou impedida pelo naloxona (antagonista opióide), já as encefalinas sintéticas ativam as vias periféricas produzindo o mesmo sinal, estes indivíduos.

A beta-endorfina imunorreativa tem sido encontrada no sangue periférico de pacientes portadores de carcinomas tipo oat cell do pulmão ou medular da tireóide e tumores hipofisários, a detecção está sempre associada a ACTH imunorreativa, eventualmente a outros peptídeos como a somatostatina e a calcitonina. Apesar das observações serem ainda restritas em número, chegou-se a propor a dosagem de beta - endorfina como marcador de tumores.

Na prática psiquiátrica o uso da beta-endorfina imunorreativa em grandes quantidades (miligramas) está sendo tentado, observando-se resultados positivos na esquizofrenia e na psicose maníaco-depressiva, porém como os outros é um dado que precisa maiores comprovações.

5 - CONCLUSÕES

Existem na raça humana, três aspectos inibitórios dos estímulos dolorosos, as vias, os neuro-hormônios e o componente psicológico, que os protegem tanto fisicamente como emocionalmente diante de tais manifestações.

Nos mecanismos físicos encontramos as vias de condução da dor, um sistema há mais tempo estudado e conhecido, já os neuro-hormônios foram descobertos recentemente, apresentando campo de ação aparentemente amplo, porém pouco conhecido e oferecendo múltiplas possibilidades importantes dentro da prática médica, tais como: o tratamento de enfermidades psiquiátricas, marcadores de tumores e como analgésicos sintéticos.

Devido a complexidade de SNC na raça humana, a manifestação dolorosa é profundamente influenciada por valores culturais, sugestões, ansiedade e a atividade cognitiva de cada indivíduo, provocando respostas distintas frente à semelhantes estímulos álgicos.

6 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - AKIL, H. et al Pain control by focal brain stimulation in man: relation to enkephalins and endorphins. Stanford, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences. |s.d. |. 16p.(datilografado).
- 2 - BARBOSA, J.S. Dor: abordagem multiespecializada. Organização funcional. Revista Brasileira de Anestesiologia. 33 (5): 389-391, set/out.,1983.
- 3 - BENEDETTI, C. Neuroanatomy and biochemistry of antinociception. In: BONICA, J.J. & VENTAPRIDDA, V. Advances in pain research and therapy. New York. Raven Press, 1979. v.2. p. 31-43.
- 4 - BONICA, J.J. A necessidade de uma taxonomia. Revista Brasileira de Anestesiologia,30 (5): 350-351, set/out., 1980.
- 5 - DRUMMOND, J.P. Bloqueio peridural repetido em analgesia. Rio de Janeiro, UFRJ, 1976.
- 6 - FIELDS, H.S. Neurophysiology of pain and pain modulation. The American Journal of Medicine,Califórnia, 77 (3):1-8, set., 1984.
- 7 - GUILLEMIN, R. Endorfinas e encefalinas: seu significado em fisiologia e medicina. In: WYNGAARDEN & SMITH. Cecil tratado de medicina interna.Rio de Janeiro. Interamericana, 1984. p. 1172-1177.
- 8 - LICO,M.C. Modulação da dor. Ciência hoje, Rio de Janeiro, 4 (21): 67-75, nov/dez., 1985.
- 9 - MACRUZ, R. et al. Considerações gerais sobre dor e sistema nervoso. In: _____. Dor cardíaca . São Paulo, Sarvier, 1976. p.5-7.
- 10- MACRUZ, R. et al. Dor e psiquismo. In: _____. Dor cardíaca. São Paulo, Sarvier, 1976. p.9-10.

- 11 - MACRUZ, R. et al. Neuroanatomia das vias sensitivas. In: ____.
Dor cardíaca. São Paulo, Sarvier, 1976. p. 1-27.
- 12 - MAYER, D.J. & PRICE, D.D. Neural mechanisms subserving pain in man. In: BEERS, R.F. & BASSET, E.G. Mechanisms of pain and analgesic compounds. New York. Raven Press, 1979. cap.5, p. 31-49.
- 13 - MELZACK, R. & DENNIS, S.G. Neurophysiological foundations of pain. In: STERNBACH, R.A. The psychology of pain. New York. Raven Press, 1978. p. 1-25.
- 14 - HJILER, R. How do plates act. Tins, Amsterdam, 184-185, Jun/1984.
- 15 - FOSNER, J.B. Sintomas neurológicos importantes e seu tratamento. In: BEESON, P.B. & MCDEERMOTT, W. Tratado de medicina interna de Cecil-10ed. Rio de Janeiro, 1977. p.782-791.
- 16- ZIEHERMANN, M. Neurophysiology of nociception. Pain, and pain therapy. In: BONICA, J.J. & VENTAFRIDDA, V. Advances in pain research and therapy. New York, Raven Press, 1979. v.2. p. 13-29.
- 17 - WYANT, G.M. Chronic pain principles and treatment. Drugs, Birkenhead, (26): 262-267, 1983.

TCC
UFSC
CM
0144

N.Cham. TCC UFSC CM 0144
Autor: Vaccaro, Aurea Mar
Titulo: Dor e neuro-hormônios..



972809306

Ac. 253338

Ex.1

Ex.1 UFSC BSCCSM