

Peptídeos Endógenos e Analgesia ‡

Mário de Lucca, EA ¶

Luca M — Peptídeos Endógenos e Analgesia. Rev Bras Anest 32: 2: 111 - 116, 1982.

O sistema endógeno, responsável pela analgesia, tem fascinado pesquisadores nesta última década. A descoberta de que o organismo possui receptores específicos para os opiáceos alcalóides veio demonstrar que existem outros mecanismos medidores das sensações dolorosas: os peptídeos endógenos, endorfinas e encefalinas. Atuam como neurotransmissores e neuromoduladores, tendo seus níveis alterados nas doenças psíquicas, nos viciados em narcóticos e nos casos de estresse. Modulam as ações centrais dos hipnoanalgésicos. Apresentam atividade analgésica quando injetados no homem e são bloqueados pela naloxona.

O campo de estudos desses peptídeos endógenos vem se expandindo rapidamente. A publicação da estrutura das encefalinas 1975, pentapeptídeos com afinidade para os mesmos receptores opiáceos, veio dar uma constituição sólida e objetiva para seu estudo. A presente revisão trata do interrelacionamento entre endorfinas, mecanismos dolorosos, distúrbios psíquicos e também sua participação na síndrome de abstinência dos viciados em narcóticos.

Unitermos: PEPTÍDEOS ENDÓGENOS: endorfina e encefalinas; RECEPTORES: opiáceos alcalóides e opiáceos peptídeos.

EM 1969, Reynolds observou que a estimulação elétrica da massa cinzenta central do mesencéfalo, produzia analgesia suficiente, para realizar cirurgias em ratos. Subseqüentemente, vários autores confirmaram que a estimulação da massa cinzenta produzia profunda analgesia no homem e em animais de experiência. Esta estimulação, entretanto, produzia efeito analgésico específico,

sem alterar o componente motor⁶. Estas observações foram confirmadas por outros pesquisadores, posteriormente e especulações a respeito de seu mecanismo de ação começaram a surgir. A existência de analgésicos endógenos começou realmente a ser evidenciada a partir de 1974 - 75 quando surgiram os primeiros trabalhos demonstrando a existência de receptores específicos no sistema nervoso central e plexo intestinal, nos quais se ligam os opiáceos alcalóides para desencadear sua ação¹⁷. É evidente que a finalidade desses receptores não é de se ligarem com os opiáceos que eventualmente administramos aos pacientes, e sim com próprias substâncias endógenas, os opiáceos peptídeos produzidos no organismo. A publicação, em dezembro de 1975 da estrutura das encefalinas, veio demonstrar serem elas pentapeptídeos com afinidade para com os receptores opiáceos, dando assim bases sólidas para seu estudo e, a partir daí, outros peptídeos com afinidade a esses receptores começaram a ser identificados. Consistem as encefalinas em dois pentapeptídeos com cadeias similares de aminoácidos Tyr-Gly-Gly-Phe-Met e Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu, com excessão do último que lhes dá o nome, metionina-encefalina e leucina-encefalina respectivamente. Observou-se também que a metionina-encefalina correspondia aos aminoácidos 61-65 de beta-lipotrofina, em um peptídeo isolado da hipófise, porém com função ainda desconhecida¹⁰. A origem e o papel fisiológico das encefalinas passou a ser, desde a sua descoberta, objeto de muita controvérsia. Foi sugerido, por exemplo, que elas são fragmentos de moléculas maiores de endorfinas ou artefatos que surgem em seu processo de isolamento. O termo encefalina refere-se a pentapeptídeos específicos do sistema nervoso central, enquanto que endorfinas refere-se a peptídeos endógenos em geral⁶. A partir deste momento as encefalinas e endorfinas, por sugestão de Eric Simon, passarão a ser chamadas coletivamente de endorfinas²⁴.

QUÍMICA DOS PEPTÍDEOS ENDÓGENOS

As encefalinas foram extraídas, primeiramente, do cérebro e plexo nervoso do trato intestinal. Mais recentemente, foram isoladas em células exócrinas do estômago e intestinos¹⁸. Muitas observações mostram que existem dois grandes sistemas liberados de endorfinas: um localizado na hipófise, tendo como principal agente a beta-endorfina, e outro no no cérebro onde as encefalinas são abundantes. As alfa e gama-endorfinas, têm sido isoladas do tecido hipotalâmico-hipofisário. A metionina-encefalina e as alfa beta gama-endorfinas podem ser relacionadas a fragmentos terminais do hormônio hipofisário beta-lipotrofina. Isso sugere que a beta-lipotrofina seja o pré-hormônio das endorfinas, conforme a figura 1²⁴.

‡ Trabalho realizado no Curso de Pós-Graduação em Fisiologia, Departamento de Neurofarmacologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

¶ Anestesiologista do Hospital São Camilo, Esteio, RS e do Hospital Getúlio Vargas, Sapucaia do Sul, RS.

Correspondência para Mário de Lucca
Rua Garibaldi, 137 apto. 402
93250 Esteio, RS

Recebido em 13 de janeiro de 1981
Aceito para publicação em 23 de setembro de 1981

© 1982, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

Peptídeo		
Leu-encefalina	H-TyrGlyGlyPheLeu	OH
Met-encefalina	H-TyrGlyGlyPheMet	OH
Alfa-endorfina	H-TyrGlyGlyPheMet	ThrSerGluLysSerGlnThrProLeuValThr-OH
Gama-endorfina	H-TyrGlyGlyPheMet	ThrSerGluLysSerGlnThrProLeuValThrLeu-OH
Beta-endorfina	H-TyrGlyGlyPheMet	ThrSerGluLysSerGlnThrProLeuValThrLeuPheLysAsnAlaIleValLisAsnAlaHisLysLysGlyGln-OH

Figura 1 - Estrutura das endorfinas. A beta-endorfina possui os últimos 31 aminoácidos da beta-lipotrofina (hormônio hipofisário). Note-se que a leu-encefalina e a met-encefalina possuem os mesmos aminoácidos, com diferença do último, o qual lhes dá o nome. (De Terenius L - Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 18:191, 1978).

A mais importante endorfina produzida pela hipófise é a beta-endorfina que é estável no sangue e possui efeito analgésico ativo quando injetada na circulação²⁶. Foi demonstrado recentemente que as endorfinas e o ACTH são excretados simultaneamente pela hipófise, regulados pelo fator liberado hipotalâmico, cuja retroalimentação é regida pelos níveis de glicocorticóides. Assim evidenciase que a secreção e a biossíntese das endorfinas e ACTH são comuns e idênticas. Tem-se reconhecido que o principal hormônio liberado pela hipófise em caso de estresse é o ACTH. Ele ativa imediatamente a córtex adrenal para a secreção de glicocorticóides, o que resulta no aumento

da gliconeogênese. Com a secreção de ACTH há também a de peptídeos endógenos, mais precisamente de beta-lipotrofina^{9,29}. Na figura 2 podemos observar a seqüência dos aminoácidos da beta-lipotrofina. A mentionina-encefalina é o fragmento dos aminoácidos 61 a 65. A leucina-encefalina tem a mesma seqüência, contudo o aminoácido terminal é a leucina em lugar da metionina. A beta-endorfina, por sua vez, é formada pelos últimos 31 aminoácidos da beta-lipotrofina. A alfa-endorfina compreende os aminoácidos 61 a 76 e a gama-endorfina os aminoácidos 61 a 77⁴.

H-Glu-Leu-Thr-Gly-Glu-Arg-Leu-Glu-Gln-Ala-Arg-Gly-Pro-Glu-Ala-Phe-Ala-Glu-Ser-Ala-	5	10	15	20
Ala-Ala-Arg-Ala-Glu-Leu-Glu-Tyr-Gly-Leu-Val-Ala-Glu-Ala-Glu-Ala-Ala-Glu-Lys-Lys-	25	30	35	40
Asp-Ser-Gly-Pro-Tyr-Lys-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Ser-Pro-Pro-Lys-Asp-Lys-Asn-	45	50	55	60
Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu-Phe-Lys-Asn-	65	70	75	80
Ala-Ile-Ile-Lys-Asn-Ala-His-Lys-Lys-Gly-Gln-OH				

Figura 2 - Estrutura da beta-lipotrofina do camelo. Podemos observar que a met-encefalina corresponde os aminoácidos 61 a 65 da beta-lipotrofina; a alfa-endorfina dos aminoácidos 61 a 76 e a gama-endorfina dos aminoácidos 61 a 77. (De Usdin E. 1979).

DISTRIBUIÇÃO DAS ENDORFINAS

Os peptídeos endógenos são perfeitamente demonstráveis em todos os animais vertebrados submetidos a estudos, inclusive o homem. Não foi evidenciada sua presença nos invertebrados. As áreas referidas como localização anatômica das encefalinas guardam estreita relação com aquelas relacionadas aos mecanismos de analgesia e dor. A morfina produz analgesia, quando são realizadas mi-

croinjeções em distintas áreas, tais como a massa cinzenta periaquedual e núcleo da rafe. Isto sugere que a morfina e drogas correlatas atuam nestes sítios^{5,30}. Existe evidente correlação de que a morfina e as encefalinas atuam nos mesmos receptores³¹. A distribuição dos peptídeos endógenos é determinada por radioimunoensaio, por análise de extratos do sistema nervoso central e por punção de núcleos encefálicos³. Por esses métodos foi demonstrado que os principais sítios de localização dos peptídeos são os seguintes:

Diencéfalo: hipotálamo, zonas pré-quiasmática, supra-quiasmática, do tubérculo, mamilar e tálamo.

Telencéfalo: corpo estriado, núcleo septal, estria terminal, núcleo amigdalóide, núcleo acúmbeus, tubo e tubérculo olfatório e áreas corticais.

Mesencéfalo: substância negra, lemnisco medial e aqueduto.

Romboencéfalo: ponte e medula oblonga.

Medula espinal: nas lâminas 2 e 5 evidenciou-se a presença de peptídeos nos corpos celulares. Áreas da medula dorsal e as vizinhanças do canal central são também peptídeo positivas.

Sistema nervoso periférico: plexo nervoso do estômago e intestinos.

De uma maneira geral, as endorfinas atuam nos locais onde existe receptores para os opiáceos alcalóides^{4,16}.

IMPORTÂNCIA FISIOLÓGICA DAS ENDORFINAS

Os opiáceos alcalóides produzem profundos efeitos na dor, no estado emocional e no comportamento humano. Os opiáceos endógenos (endorfinas), possuem ação similar por atuarem nos mesmos receptores. O conceito de analgésico endógeno, nasceu com a demonstração da presença de receptores opiáceos específicos para os alcalóides, que já existiam sem prévio contacto com este agente²⁰. A β -endorfina é o mais potente peptídeo produzido pela hipófise. Resta saber se esta, além de seu papel de neurotransmissor, é também um hormônio, uma vez que ela pode ser dosada no plasma através de radioimunoensaio. Por outro lado, pacientes portadores de adenoma de hipófise, apresentam significativo aumento da beta-endorfina plasmática e também da produção de ACTH e beta-lipotrofina. Isto vem reforçar o ponto de vista de que todos têm a mesma origem¹⁴. O papel desempenhado pelas endorfinas no organismo é complexo e extenso. Atuam como agonista em receptores opiáceos¹¹. Aumentam sua liberação no interesse induzido, sendo seus efeitos bloqueados pela naloxona²³. Produzem depressão respiratória e queda dos níveis de tensão arterial, quando injetadas nos ventrículos. Acredita-se que esta última ação seja origem central e periférica, ao contrário da hipotensão produzida pela morfina que deve à liberação da histamina¹⁵. Desempenham papel importante nas doenças psíquicas, uma vez que pacientes com depressão têm resposta benéfica após o uso de beta-endorfina. A possível interrelação entre doença mental e endorfinas inclui: a) síntese de endorfinas anormais; b) alteração do balanço crítico entre tipos normais de endorfinas; c) endorfinas agindo sobre outros neurotransmissores que alteram o comportamento: dopamina e serotonina⁷.

Através de testes realizados em ratos, evidenciou-se que tanto os opiáceos alcalóides, como os opiáceos peptídeos, alteram a temperatura por atuarem em mecanismos centrais. Baixas doses opiáceos causam aumento da temperatura, enquanto que doses altas as diminuem. Estes experimentos, portanto, demonstram outro papel importante desempenhado pelas endorfinas, ou seja, na regulação da temperatura corporal. Foi demonstrado que naloxona quando administra isoladamente em animais de experiência, produz diminuição do limiar doloroso. Isto é devido a sua ação de bloqueio sobre os reguladores fisiológicos da dor que existe no organismo. Embora esses

estudos tenham sido confirmados por alguns autores²⁷, são negados por outros⁸, possivelmente por pequenas diferenças na metodologia.

DOR, ANALGESIA E ENDORFINAS

A acupuntura, secular método chinês de aliviar a dor é útil e não depende de efeitos hipnóticos ou mudança na atenção do paciente. Tanto a analgesia produzida pela acupuntura, como a produzida por estímulos elétricos, são revertidas pela naloxona. Em ambos os tipos de estímulo há um aumento dos níveis de endorfinas no líquido céfalo-raquidiano. Enquanto a estimulação elétrica central produz analgesia em muitas áreas a acupuntura e a eletroacupuntura produzem analgesia localizada nos segmentos que foram estimulados, indicando assim uma via neuronal específica^{12,25}. Foi verificado em trabalho recente¹², que os viciados em heroína (em síndrome de abstinência), apresentam níveis elevados de beta-endorfina, tanto no sangue como no líquido céfalo-raquidiano. Esses níveis não se alteram após a eletroacupuntura, embora este método suprima os caracteres clínicos da abstinência. Entretanto, o sucesso com o tratamento através da acupuntura, está associado ao aumento dos níveis de metionina-enkefalina no líquido céfalo-raquidiano, embora não haja alteração nos níveis sanguíneos. A met-enkefalina e a leu-enkefalina, possuem potente atividade hipnoanalgésica, tanto em animais como no homem. O abuso crônico dos narcóticos alcalóides suprime a produção de peptídeos endógenos, e a síndrome de abstinência é, provavelmente, devida à deficiência de endorfinas ou encefalinas. Se a eletroacupuntura libera endorfinas ou encefalinas, isto então explica porque os viciados em heroína sentem alívio com o emprego deste método^{12,21}. Há, atualmente, evidências de que as múltiplas ações farmacológica da morfina sejam medianas em diferentes 1.º locais do sistema nervoso central. É sabido que a substância cinzenta periaquedutal modula a ação analgésica da morfina modula a ação analgésica da morfina. A injeção de morfina diretamente neste local desencadeia um comportamento motor explosivo. A injeção da (+) morfina na massa cinzenta periaquedutal, resulta em comportamento motor explosivo, mas não em analgesia. Porém a injeção de (-) morfina nesta área provoca ambos efeitos. Esses resultados sugerem a existência de pelo menos dois tipos de receptores opiáceos: o tipo 1 que é estereoespecífico e sensível à naloxona, e o tipo 2 que não é estereoespecífico, nem sensível a naloxona. Isso nos leva a pensar na existência de locais no sistema nervoso central com grandes afinidade pelos opiáceos, mas com funções não definidas fisiologicamente. Estes sítios possuem, na verdade, uma função silenciosa de inibição ou diminuição dos efeitos hiperexcitatórios da morfina em outros locais do sistema nervoso central, como a massa cinzenta periaquedutal, que modula o comportamento motor explosivo. O bloqueio do receptor tipo 1 pela naloxona resulta na estimulação do receptor tipo 2, uma vez que o primeiro é inibidor do segundo. Isso explica porque a naloxona desencadeia síndrome de abstinência em morfomanos^{4,12,23}.

Quando a beta-endorfina é injetada em minúsculas quantidades diretamente no encéfalo o resultado é pro-

funda e prolongada sedação, catatonia e analgesia. Esses efeitos são completamente revertidos pela naloxona. Ao verificarmos o quadro I, podemos observar que a

beta-endorfina atua nos receptores tipo 1, e que sua função fisiológica é modular e também se sobrepor aos efeitos da morfina.

Quadro I - Funções fisiológicas dos receptores opiáceos

Tipo 1 (beta-endorfina) (sensível a naloxona)	Tipo 2 (?) (insensível a naloxona)
Analgesia	Comportamento motor explosivo
Catatonia	
Sedação	Outros efeitos de Abstinência
Depressão Respiratória	
Inibição do tipo 2	Convulsões e toxicidade

De Usdin E - 1979.

A distribuição das endorfinas é compatível e se sobrepõe significativamente a locais do sistema nervoso central cuja estimulação elétrica ou injeção de opiáceos induzem analgesia. Isto sugere a possibilidade de que a analgesia seja medida pela liberação de endorfinas, se sabe, até o momento, dos fatores que determinam esta liberação. Uma possibilidade evidente é de que os estímulos nocivos estiverem esses mecanismos de supressão da dor⁴. Tem sido observado que estímulos nocivos produzidos numa região do organismo reduzem a intensidade dolorosa provocada por estímulos nocivos em outros locais. Se a ação do sistema produtor de analgesia é mediada por opiáceos peptídeos, a interrupção desse sistema pela naloxona (um antagonista puro), aumentaria a sensação dolorosa quando um estímulo fosse contínuo. Estudos em animais mostram que a naloxona não altera limiar doloroso. Em seres humanos, o limiar doloroso também não é alterado pela naloxona isoladamente. Porém, ela tem capacidade de reverter a analgesia produzida por eletroestimulação e acupuntura. A naloxona, entretanto, quando injetada em pacientes no pós-operatório, produz efeito hiperálgico. Isto sugere que a dor clínica pode ser um modelo apropriado para o estudo da ação das endorfinas. Foi também demonstrado que, após extrações dentárias, a naloxona causa significativo aumento da intensidade dolorosa, o que não ocorre com o placebo. Essa observação é convincente para sugerir a participação das endorfinas no sistema intrínseco de supressão de dor¹³. Reynolds, em seus trabalhos pioneiros¹⁹, demonstrou que a estimulação elétrica de determinadas áreas do tronco cerebral produzia analgesia cirúrgica em ratos. A estimulação elétrica da massa cinzenta periaquedutal produz elevado nível de analgesia em animais de experiência. A analgesia é devida, provavelmente, à ativação de fibras descendentes que inibem as respostas espinais a estímulos nocivos.

PSIQUISMO E ENDORFINAS

A ação da morfina no sistema nervoso central é caracterizado por analgesia, sonolência, mudança no estado emocional e depressão mental. O efeito analgésico é referido com uma situação de indiferença à dor e não devido à alteração do limiar doloroso. O indivíduo sente a dor mas não se importa com ela. As endorfinas também influenciam as mais variadas respostas do ponto de vista de comportamento. Terenius, em 1977, observou que a beta-endorfina, quando injetada em ventrículos laterais de ratos machos, reduzia a atividade sexual. Entretanto, essas mesmas doses não alteravam a atividade motora geral em ratos previamente castrados. A descoberta de que grandes doses de beta-endorfina produzem um estado cataléptico (semelhante ao da morfina), tem sugerido que as alterações das endorfinas estão intimamente relacionadas com o desenvolvimento de doenças mentais, mais notadamente a esquizofrenia. Os pacientes com esta doença apresentam um aumento de uma substância opiácea desconhecida no líquido céfalo-raquidiano. Tem-se observado que o tratamento de esquizofrenia, através da hemodiálise, produz bons resultados, pois através desta são removidas certas substâncias que desempenham um papel importante nos distúrbios psiquiátricos. Entre essas substâncias encontram-se grandes concentrações de β -endorfina, as quais são centenas de vezes maiores que nos indivíduos normais^{2,6}.

USO CLÍNICO DAS ENDORFINAS

A descoberta das endorfinas trouxe a esperança de que pudessemos dispor de um analgésico efetivo, sem causar dependência física ou psíquica. Porém, as evidências mostradas até agora não são favoráveis. As encefalinas têm a capacidade de suprimir a síndrome de absti-

nência, mas elas próprias causam dependência física e psíquica, quando são administradas por períodos prolongados^{1,28}. Um dos campos em que os peptídeos endógenos estão sendo mais pesquisados, atualmente, é o da psiquiatria. O interrelacionamento entre os níveis de endorfinas no sistema nervoso central e as doenças psiquiátricas é muito evidente. O uso dos peptídeos naturais tem trazido resultados controversos e confusos. Resta esperar que a indústria farmacêutica venha a produzir, em breve, análogos sintéticos e com maior possibilidade de uso clínico²⁰.

METABOLISMO E INATIVAÇÃO DAS ENDORFINAS

A met-enkefalina é degradada, rapidamente, no sangue e cérebro em produtos inativos. A sua administração em altas doses no rato induz analgesia pronta e fugaz, com duração de cerca de 40-80 segundos. Quando injetada diretamente no cérebro a analgesia atinge seu pico máximo em três minutos e termina dentro de cinco minutos, o que a diferencia da morfina, cujos efeitos podem perdurar por horas. A curta duração da atividade das endorfinas, mais notadamente da met-enkefalina "in vivo", é devida ao seu rápido metabolismo, comprovado por diferentes

trabalhos experimentais. A substituição da glicina² pela alanina², na met-enkefalina, proporciona substancial proteção contra seu metabolismo. Está atualmente demonstrado através de numerosos trabalhos, que a maior diferença entre a beta-endorfina e as encefalinas está relacionado ao seu tempo de ação e estabilidade plasmática. As encefalinas, tanto "in vitro" têm vida média de um minuto. A beta-endorfina, ao contrário, mantém sua atividade por várias horas. Ambas sofrem a ação metabólica das peptidases²².

CONCLUSÕES

O papel funcional das endorfinas não está definido, mas numerosas pesquisas sugerem que ele é extenso. Não restam dúvidas, entretanto, de que elas realmente desempenham um papel significativo nos mecanismos e nos distúrbios psiquiátricos, mais notadamente a esquizofrenia. Sua capacidade em modular outras funções na hipófise e no sistema nervoso central é também importante. Também é evidente a interrelação entre os receptores para os peptídeos endógenos e para os alcalóides opiáceos. As características das endorfinas parecem ser similares às das analgésicos narcóticos clássicos.

Lucca M – Endogenous Peptides and Analgesia. *Rev Bras Anest* 32: 2: 111 - 116, 1982.

The author has made a review of the researcher's studies in one the most fascinating field of neuropharmacology that has developed during the last ten years. The presence of endogenous peptides that act on the alkaloid opiates receptors is a confirmed fact. The physiological role of the peptides is not all known by the researchers yet.

The enkephalin structure published in 1975, have proved to be themselves pentapeptides with affinity to the same alkaloid opiates receptors. The researches of these endogenous peptides are increasing quickly. The relationship between these peptides, the pain mechanism, the psychiatric disturbs, the abstinence syndrome and the alkaloid opiates receptors are deeply in evidence.

Key-Words: ENDOGENOUS PEPTIDES: endorphins and enkephalins; RECEPTORS: Opiates alkaloides and opiates peptides.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baxter M G, Follenfant R L, Miller A A, Sethna D M – Some morphine like properties of a potent antinociceptive synthetic pentapeptide in relation to physical dependence in rodents. *Br J Pharmacol* 59: 523, 1977.
2. Berger P A, Watson S J, Akil H, Elliot G R, Rubin R T, Pferfferbaum A, Davis K L, Barchas J D - B - Endorphyn and Schizeophrenia - *Arch Gen Psychiatry* 37: 635 - 640, 1980.
3. Bloom F, Battenberg E, Rossier J, Ling N, Leppalouto J, Vargo T M, Guillemin R – Endorphins are located in the intermediate and anterior lobes of the pituitary gland, not in the neurohypophys is. *Life Sci*. 20: 43 - 47, 1977.
4. Bradbury A F, Smyth D G, Snell C R – Lipotrophin: Precursor to two biologically active peptides. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 69: 950 - 56, 1976.
5. Di Giulio A M, Majanc E M, Yang H Y T – On the distribution of met and leu - enkephalins in the brain of the rat, guinea pig and calf. *Br. J. Pharma-col.* 66: 297 - 301, 1979.
6. Frederickson R C A – Enkephalin Pentapeptides. *Life Sciences* 21: 23 - 42, 1977.
7. Gerner R – Beta-endorphin, intravenous infusion causes behavioral in psychiatric patients. *Arch Gen. Psychiatry* 37: 623 - 25, 1980.
8. Goldstein A, Pryor G T, Otis L S, Larsen F – On the role of endogenous opioid peptides: Failure of naloxone to influence shock scape threshold in the rat. *Life Sci.* 18: 599 - 604, 1976.
9. Guillemin R, Vargo T, Rossier J, Minick S, Ling N, Rivier C, Vale W, Bloon F – Beta-Endorphin and adenocorticotropin are secreted concomitantly by the pituitary gland. *Science* 197: 1367 - 69, 1977.
10. Hughes J, Smith T W, Kosterlitz H W, Fothergill L A, Morgan B A, Morris H R – Identification of two related pentapeptides from brain with potent opiate agonist activity. *Nature* 258: 577 - 79, 1975.
11. Huges J, Smith T W; Kosterlitz H W, Flthergell L A, Morgan B A, Morris H R – Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature* 258: 577 - 579, 1975.
12. Jones V C, Macloughin L, Lowry P J, Besser G M – Acupuntura in heroin addicts: changes in met-enkephalin and beta-endorphin in blood and cerebrospinal fluid. *The Lancet* 25: 380 - 83, 1979.
13. Levine J D – The narcotic antagonist naloxone enhances clinical pain. *Nature* 272: 826 - 827, 1978.
14. Malfroy B – High-affinity enkephalin-degrading peptides in brain is increased after morphine. *Nature* 276: 523 - 526, 1978

15. Meldrun B S, Menini C, Stutzmann J M, Naquet R – Effects of opiate-like peptides, morphine, and naloxone in the photosensitive baboon, *papio papio*. *Brain Research* 179: 333 - 348, 1979.
16. Ogawa N, Panerai A E, Lee S, Forsbach G, Havlicek V, Friesen H G – Beta-endorphin concentration in the brain of intact and hypophysectomized rats. *Life Sci.* 25: 317 - 36, 1979.
17. Pert C B, Snyder S H – Opiate receptor: Demonstration in nervous tissue. *Science* 179: 1011 - 14, 1973.
18. Polak J M, Sullivan N S, Bloom S R, Facer P, Pearse A G E – Enkephalin-like immunoreactivity in human gastrointestinal tract. *Lancet* 1: 972 - 974, 1977.
19. Reynolds D V – Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal-brain stimulation. *Science* 164: 444 - 45, 1969.
20. Ross M – Plasma beta-endorphin immunoreactivity in schizophrenia. *Science* 205: 1163 - 64, 1979.
21. Rossier J, French E D, Rivier C, Ling N, Guillermin R, Bloom F - Foot-shock induced stress increases beta-endorphin levels in blood but not brain. *Nature* 270: 618 - 620, 1977.
22. Schneble H P, Phillipps M A, Barclay R K – Isolation and characterization of an enkephalin-degrading aminopeptidase from rat brain. *Bioch bioph acta* 569: 89 - 98, 1979.
23. Suda T, Abe Y, Denura H, Demura R, Tamahashi N, Sasano N – Acth, B-LPH and beta-endorphin in pituitary adenomas of the patients with Cushing's disease: activation of B-LPH conversion to beta-endorphin. *Endocrino and metabol* 49: 475 - 77, 1979.
24. Terenius L – Endogenous peptides and analgesia. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 18: 189 - 204, 1978.
25. Tseng L F, Loh H H, Li C H – Beta-Endorphin as a potent analgesic by intravenous injection. *Nature* 263: 523 - 532, 1976.
26. Urca G, French H, Liebeskind J C, Yaylor A N – Morphine and Enkephalin: Analgesic and epileptic properties. *Science* 197: 83 - 86, 1977.
27. Walker J M, Berntson G G, Sandman C A, Coy D H, Schally A V, Kastin A J – An analog of enkephalin having prolonged opiate-like effects in vivo. *Science* 196: 85 - 87, 1977.
28. Wei E, Loh H – Physical dependence on opiate-like peptides. *Science* 193: 1262 - 63, 1976.
29. Wiedemann E, Saito T, Linfoot J A, Li C H – Specific radioimmuno-assay of human beta-endorphin in unextracted plasma. *Endocrinol and Metabol* 49: 478 - 480, 1979.
30. Yaksh T L, Young J C, Rudy T A – Systematic examination on the rat of brain sites sensitive to the direct application of morphine: Observation of differential effects within the periaqueductal gray. *Brain Res* 114: 83 - 103, 1976.