

Ações da Histamina no Sistema Nervoso Central

D. F. Duarte, TSA ¶

Duarte D F — Histamine and central nervous system. Rev Bras Anest, 1984; 34: 5: 345 - 349

Although Histamine is one of the first autacoids discovered in the body, its biological activities are still a matter subject to speculation. It is known, however, that the effects of this amine involve activation of two separate receptor populations which are H_1 and H_2 . Histamine stimulates the formation of cyclic A M P mediated by both kinds of receptors. There are also two different kinds of Histamine antagonists: the H_1 antagonists that, while effectively blocking many important responses of this autacoid, have failed to inhibit others, and the H_2 antagonists which block Histamine induced-effects refractory to the traditional anti-histamines. It is emphasized that, although Histamine was identified in the Central Nerve System by the late 1940 s, there is much controversy about its role in that system. The distribution of Histamine in the brain is uneven, and the highest level was found in the pituitary gland and in the hypothalamus. There is a strong probability that a significant amount of this amine in the brain is localized in the nerve terminals, and there is increasing evidence for Histamine being a neurotransmitter. Recent researches into this field suggest histaminergic neuron pathways, and one of these researches proposes that, at least in part, Histamine may be a component of endogen central pain system. Based on the results of H_1 , H_2 receptors' selective block, some physiological activities of Histamine, such as water metabolism control, antidiuretic response and, mainly, autonomic effects including vomiting are evaluated. The possibility of Histamine playing a role in the mechanism of action of some drugs is superficially broached. All those findings confirm the multiple function of brain Histamine, and make safe the prediction that with the advent of new researches much more will be learned about it.

Key - Words: CENTRAL NERVOUS SYSTEM; HISTAMINE; PHARMACOLOGY: histamine

A HISTAMINA é a 2-(4 imidazol) etilamina, sendo sintetizada a partir da histidina por descarboxilação enzimática¹⁸. Encontra-se, habitualmente, nos tecidos de mamíferos, e é armazenada, principalmente, nas grânulações basófilas dos mastócitos¹².

É surpreendente que, embora a histamina tenha sido uma das primeiras substâncias que ocorrem naturalmente na espécie humana a ser descoberta, permaneça incompleto, até os dias de hoje, o conhecimento de suas propriedades farmacológicas²⁰.

No homem, o teor de histamina no plasma é inferior a 1 mg. ml⁻¹, e para que apareça rubor facial nítido e aumento da frequência cardíaca significativo, faz-se necessário infundir 0,1 a 0,3 μ g. kg⁻¹. min⁻¹ da substância²⁵.

Os efeitos da histamina sobre musculatura lisa, glândulas de secreção externa e aparelho cardiovascular são bem conhecidos e foram apresentados pelo autor, num trabalho de revisão, em data relativamente recente¹². Todos esses efeitos resultam da ativação de receptores específicos, e desde a década de 40 tornaram-se disponíveis substâncias antagonistas que atuam por um mecanismo competitivo e reversível¹⁸. Todavia, os bloqueadores histamínicos existentes até há bem pouco tempo não inibiam todos os efeitos desse agonista. É sabido que ne-

nhum dos anti-histamínicos clássicos tinham a propriedade de anular o efeito da histamina sobre a secreção gástrica, e bloqueavam apenas parcialmente o efeito hipotensor. Esses fatos levaram Ash e col² a estudarem as características dos receptores de histamina nas seguintes preparações: estômago perfundido de rato, útero isolado de rata, e íleo de cobaia. Utilizaram como agonistas várias substâncias quimicamente relacionadas à histamina, e concluíram pela provável existência de dois tipos de receptores. Propuseram o símbolo de H_1 para aqueles que eram bloqueados pelos anti-histamínicos conhecidos na época. Como, até então, nenhuma substância antagonizava as ações da histamina sobre o útero e o estômago do rato admitiram que esses efeitos fossem conseqüentes à ativação de um outro tipo de receptores. Drogas capazes de inibir esses efeitos da histamina, bem como o aumento da secreção gástrica foram desenvolvidas por Black e col⁶, e denominadas bloqueadores H_2 . Os principais agonistas dos receptores H_1 e H_2 são apresentados no quadro I, e os antagonistas no quadro II, com base em várias publicações^{9,19,32,35}. Não foram incluídos no quadro II substâncias como a hidroxizina, que a par de outras ações farmacológicas são também bloqueadores de receptores H_1 . Os antagonistas H_1 são, basicamente, substâncias derivadas da etilamina, que não contém o grupo imidazol, a exemplo do que sucede com a histamina. Por outro lado, os antagonistas H_2 mantêm o núcleo imidazol, por vezes metilado, acoplado a uma cadeia de átomos de carbono mais longa que a da etilamina¹⁹.

Os receptores histamínicos ainda não foram identificados por processos físicos ou químicos, e sim por métodos farmacológicos¹⁸. A atual subdivisão em dois tipos de receptores pode ser ampliada, sendo provável que ou-

¶ Professor Titular de Anestesiologia da Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC

Correspondência para Danilo F. Duarte
Rua Luiz Delfino, 15
88000 - Florianópolis, SC

Recebido em 13 de maio de 1983

Aceito para publicação em 15 de julho de 1983

© 1984, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

Quadro I – Receptores histamínicos - Principais Agonistas

	H ₁	H ₂
Histamina	++++	++++
Tiazoliletilamina	+++	±
2-metil-histamina	++	+
4-metil-histidina	±	++
Dimaprite	-	+++
Ipromidina	-	++++

Quadro II – Receptores histamínicos - antagonistas H₁ e H₂**Antagonistas H₁**Derivados Etanolamínicos
difetil-hidraminaDerivados Alquilamínicos
clorfenilaminaDerivados Etilenodiamínicos
tripelenaminaDerivados Fenotiazínicos
prometazinaDerivados Piperazínicos
ciclizina**Antagonistas H₂**

Burinamida

Metiamida

Cimetidina

Ranitidina

tros tipos venham a ser identificados^{3,20}. Foi sugerido, recentemente, que a ativação de H₁ e H₂ é acompanhada por aumento do cAMP. Em várias regiões do sistema nervoso central (SNC) foi identificada uma adenilciclase acoplada a receptores H₂, sendo a atividade dessa enzima inibida pelo Ca⁺⁺, mesmo em baixas concentrações, e estimulado pelo Mg⁺⁺³². Foi também demonstrado que o aumento do cAMP, associado à ativação de H₁, é dependente da concentração externa de Ca⁺⁺, provavelmente porque a estimulação de H₁ inicia uma translocação desse íon que, no interior da célula, vai exercer um efeito modulador sobre a síntese ou a degradação do cAMP³². É difícil assegurar, à luz dos conhecimentos atuais, que a mesma seqüência de eventos tenha lugar em estruturas periféricas²³. Na cadeia ganglionar cervical de bovinos, a estimulação de H₁ promove o acúmulo de cAMP, fato que também se observa em músculos lisos, embora o significado bioquímico desse evento ainda não tenha sido esclarecido^{18,32}. Estudos realizados em neurônios ricos em histamina, encontrados no SNC da "Aplysia California", permitiram demonstrar que a histamina aplicada por iontoforese promove hiperpolarização por dois mecanismos iônicos distintos: aumento da condutância ao Cl⁻ que gera uma resposta rápida, e aumento da condutância ao K⁺ responsável por uma hiperpolarização que se desenvolve lentamente.

Embora a histamina tenha sido identificada no SNC

na década de 40, tem havido muita controvérsia a propósito do papel que ela pode desempenhar nesse sistema³⁷. Em 1961, Erspamer¹³ escreveu, textualmente, a "a histamina no SNC tem sido ignorada por longo tempo e por vários investigadores, como uma amina de segunda classe. Mas essa substância tem o mesmo direito de cidadania no SNC que as catecolaminas e a 5-hidroxitriptamina". Aliás, segundo estudos realizados na década de 60, ela tem uma distribuição similar à da noradrenalina e da serotonina, estando presente, em maior concentração, nas áreas filogeneticamente mais antigas²⁶.

A histamina foi isolada no SNC de todas as espécies de mamíferos que têm sido objeto de estudo até a presente data. Situa-se a sua concentração em torno de 1/10 da registrada para catecolaminas e 5-hidroxitriptamina³⁸. Uma fração de histamina está situada fora dos neurônios, provavelmente em mastócitos, sendo possível que participe do controle vascular e de respostas imunológicas. Todavia uma fração expressiva está contida nos neurônios onde é provável que desempenhe um papel de neurotransmissor³². Deve ser salientado que a distribuição da histamina nas diversas regiões do SNC e na hipófise, segundo estudos realizados em gatos, não é uniforme¹. Há maior riqueza de histamina na hipófise, com a ressalva de que, ao contrário do que ocorre no SNC, grande parte dessa substância está contida em mastócitos. Seguem-se, em ordem decrescente, o hipotálamo onde a maior concentração ocorre nos corpos mamilares, o tálamo, o mesencéfalo, e o telencéfalo¹. Estudos realizados em primatas e no homem confirmam uma distribuição similar em relação ao SNC³⁷. A reserpina reduz a concentração de histamina, principalmente no hipotálamo e no tálamo, enquanto a clorpromazina e os inibidores da monoaminoxidase aumentam essa concentração¹. Na córtex cerebral do rato foi constatada maior riqueza de histamina nas frações mitocôndriais e submicrosômicas permitindo concluir que essa amina está contida nas terminações nervosas²⁶. A ruptura osmótica dessas terminações promove a liberação de cerca de 40% da histamina para a fração sobrenadante sugerindo, fortemente, a hipótese de que ela desempenhe um papel de neurotransmissor ao nível do SNC²⁶.

Para que se possa atribuir a uma substância o papel de neurotransmissor, ela deve satisfazer aos seguintes requisitos:

- I - Biossíntese intraneural
- II - Armazenamento na porção terminal do neurônio
- III - Liberação concomitante com a atividade pré-sináptica da fibra
- IV - Interação com receptores na área sináptica
- V - Término de efeito rápido por biotransformação enzimática e/ou recaptção

É recomendável avaliar se a histamina obedece a esses requisitos ao nível do SNC.

A síntese da histamina "in loco" no SNC deve ser admitida, já que ela não é facilmente transferida através da barreira hemato-encefálica³⁴. O processo de biossíntese é simples, pois depende tão somente da descarboxilação da histidina. Embora duas enzimas sejam capazes de promover essa descarboxilação, somente uma delas, a L-histidina descarboxilase, é específica, e difere da L-aminoácido descarboxilase, que é inespecífica, por não ser inibida pela α -metil-dopa, embora o seja pela α -metil-his-

tidina²⁵, e essa enzima, na córtex cerebral de rato, está associada, em grande parte, a sinaptosomas, donde pode ser liberada por lise osmótica à semelhança de outras enzimas responsáveis por síntese de neurotransmissores³³.

No que concerne ao armazenamento, a convicção de que a histamina tem localização intraneuronal está baseada nos trabalhos de Kataola e de De Robertis²⁶, além de outros citados por Schwartz e col³⁴.

Em experimentos realizados "in vitro", a histamina endógena, inclusive a sintetizada a partir de histidina marcada, pode ser liberada por despolarização provocada por K^+ , sendo essa liberação cálcio-dependente e influenciada pela temperatura³³.

A biotransformação da histamina no SNC envolve, numa primeira etapa, uma N-metilação seguida de deaminação oxidativa. A enzima responsável pela primeira etapa é a histamina N-metil transferase, sendo a sadenosil metionina utilizada como doador do radical metil³⁴. Essa enzima é especialmente ativa no SNC de mamíferos, e é muito provável que a metilação tenha lugar logo após a liberação de histamina, já que essa conversão se encontra reduzida durante a anestesia, quando se reduz também o "turnover" de histamina³³. Deve ser acrescentado que a recaptção de histamina ainda não foi demonstrada.

Face às evidências apresentadas que permitem apontar a histamina como um provável neurotransmissor, dever-se-á indagar quais as vias histaminérgicas, e que tipo de receptores são ativados no SNC.

A microiontoforese é uma técnica bastante útil para caracterizar neurotransmissores e receptores³².

Vários trabalhos citados por Haas²¹, e realizados até 1974, nos quais a histamina foi aplicada por microiontoforese, em neurônios de diversas regiões do SNC de animais anestesiados ou descerebrados, permitiram constatar que nenhuma resposta foi observada na medula espinal, na formação reticular em nível medular, e no cerebelo. Em nível cortical, no entanto, foram observadas depressão e excitação. Esse autor, utilizando a mesma técnica em neurônios hipotalâmicos de ratos, observou resposta excitatória, fato que sugere a presença de terminais histaminérgicos nessa estrutura. Em 1975, Haas e col²² aplicaram a histamina em 101 neurônios não identificados de várias regiões do hipotálamo, e, em especial, do núcleo supra-óptico, obtendo os seguintes resultados: resposta excitatória em 50 neurônios, resposta inibitória em 5 neurônios, resposta bifásica em 5 neurônios, e ausência de resposta em 37 neurônios. Em dois trabalhos de revisão, publicados recentemente^{33,34}, Schwartz aponta a possível existência de vias histaminérgicas ascendentes que, procedentes da formação reticular mesencefálica, se projetam na córtex cerebral, bem como de vias que, originadas no corpo amigdalóide, se projetam para o hipocampo além de um provável sistema conectado com a substância cinzenta periventricular. Diamond e col¹⁰ apresentam a possibilidade de um sistema endógeno de manutenção da dor, contrapondo-se ao sistema analgésico endógeno mediado pelas endorfinas, cujo neurotransmissor seria a histamina. Apontam como argumentos a essa hipótese:

- a) a ação algica da histamina em estruturas periféricas;
- b) a ação potencializadora dos morfínomiméticos pelos anti-histamínicos;

c) a ação analgésica própria de alguns anti-histamínicos que é, inclusive, intensificada pelo naloxone, conforme foi demonstrado pelos próprios autores, no trabalho citado. Contudo, não foram pesquisadas as vias histaminérgicas, eventualmente envolvidas, donde a inexistência de substrato anatômico para suporte dessas idéias.

No que concerne à distribuição de receptores histaminérgicos no SNC, ainda está por ser feito um mapeamento esclarecedor. Tentativas, não somente através de microiontoforese, como por intermédio de "ligantes", têm sido levadas a cabo, sem que os resultados, até agora, sejam muito conclusivos³². Um outro caminho seria o bloqueio de efeitos despertados pela histamina quando introduzida no SNC, quer por administração intraventricular, quer por injeções de microdoses em locais selecionados. Esse método teria a vantagem de uma maior correlação com a clínica.

É sabido que os anti-histamínicos clássicos que bloqueiam os receptores H_1 , possuem propriedades sedativas e promovem, no homem, sonolência⁷. Sabe-se também que administração intraventricular de histamina induz alterações de despertar no EEG, que são abolidas por bloqueadores H_1 .

Se for considerada a existência de vias histaminérgicas ascendentes, retículo-cortical, pode-se aceitar que o efeito sedativo dos anti-histamínicos clássicos deva-se a um antagonismo H_1 ^{23,32}. Contudo, a participação do bloqueio H_1 nesse efeito pode ser discutida, uma vez que os anti-histamínicos possuem também propriedades anti-muscarínicas e anestésico-locais³¹.

Todos os antidepressivos tricíclicos e alguns outros compostos com eles relacionados, do ponto de vista de estrutura química, são antagonistas H_1 e H_2 , embora sejam também bloqueadores muscarínicos. É pouco provável que o bloqueio de receptores H_1 seja responsável pelo efeito antidepressivo, uma vez que a amitriptilina é um antagonista H_1 trezentas vezes mais potente que a protriptilina, e ambos apresentam uma atividade antidepressiva equipotente³¹. Um fato a ser chamado atenção é a correlação entre a potência do antagonismo H_1 e a propriedade sedativa do antidepressivo³¹. O envolvimento de receptores H_2 na atividade antidepressiva é favorecido pelo fato de que todos os antidepressivos tricíclicos são antagonistas competitivos em receptores H_2 , e a concentração que promove o bloqueio é equiparável à obtida no SNC, quando do emprego da droga por via sistêmica, com finalidade antidepressiva³².

A clonidina, potente anti-hipertensivo que atua por estimulação de subtipo de receptor adrenérgico α no SNC, tem a propriedade de estimular a secreção gástrica, aumentar a contratilidade do miocárdio de cobaia, e promover o acúmulo de cAMP "in vitro", em fragmento de hipocampo, sendo todas essas ações inibidas por bloqueadores H_2 ³². Embora esses dados levem à hipótese de que a clonidina seja um agonista H_2 , em recente reavaliação, Kenabin e Agnus²⁷ sugeriram que a clonidina produz resposta histaminérgica por liberação de histamina endógena, já que os resultados experimentais não se coadunam com uma atividade agonista dessa droga em relação a H_2 , dentro da teoria geral dos receptores.

A administração intraventricular de 25 a 500 mcg de histamina promove, consistentemente, redução da diurese paralela a uma diminuição da concentração de hor-

mônio antidiurético na veia jugular⁵. Esse efeito é bloqueado pelo pré-tratamento com antagonista H₁, como também pelo pré-tratamento com propranolol e tetrabenazina, fatos que fazem suspeitar que a histamina tenha efeito antidiurético, por ação central, envolvendo receptores H₁, e exercido indiretamente através do sistema adrenérgico⁵.

A histamina parece exercer também algum controle sobre o metabolismo da água através da ativação de receptores H₁. Em ratos, a ingestão de água é estimulada pela administração intraventricular de histamina, sendo esse efeito bloqueado por antagonistas H₁³³.

Na área postrema, situada lateralmente ao trígono do vago²⁹, encontram-se os quimiorreceptores que, quando estimulados por substâncias diversas, iniciam o vômito¹⁷. Adam¹ faz referência à riqueza de histamina na área postrema, embora aponte alguns resultados discordantes. Vômitos são assinalados após administração de histamina por via sistêmica ou intraventricular, em gatos e cães^{4,32}, resposta essa inibida, no cão, pela administração de bloqueadores H₂³². Contudo, o vômito promovido pela apomorfina não é inibido por esses antagonistas³². Tais fatos levaram Bhargava e col⁴ à busca de maior esclarecimento, utilizando cães como animais de experimentação, com os seguintes resultados: 1) após a ablação da zona quimiorreceptora não há resposta emética à administração intraventricular de histamina; 2) a administração sistêmica prévia de clorpromazina, ciclizina, e meperidina protege o animal do vômito provocado pela histamina injetada no ventrículo lateral. Pode-se aceitar, pelo exposto, a existência de receptores histaminérgicos na zona quimiorreceptora. No caso da administração sistêmica de histamina, a explicação pode ser outra, já que ela não atravessa, facilmente, a barreira hematoencefálica. Os resultados aqui apresentados não eliminam o papel desempenhado pela estimulação de receptores dopaminérgicos, na área quimiorreceptora, no desencadeamento de vômito.

Várias respostas autonômicas à administração de histamina nos ventrículos cerebrais são resumidas por Schwartz³²:

Duarte D F — Ações da histamina no sistema nervoso central. Rev Bras Anest, 1984; 34: 5: 345 - 349

Embora a histamina tenha sido um dos primeiros autacóides descobertos em seres humanos, suas atividades biológicas ainda não foram totalmente esclarecidas, principalmente no que diz respeito ao sistema nervoso central. Sabe-se hoje que os seus efeitos envolvem a ativação de dois tipos de receptores, e que são conhecidos dois tipos de antagonistas: os anti-H₁ e os anti-H₂.

É chamada atenção para o fato que no sistema nervoso central sua distribuição não é uniforme, e, com exceção da hipófise, no hipotálamo encontra-se a concentração mais alta de histamina. Há evidências de que essa amina esteja, em grande parte, situada nos terminais nervosos, e desempenhe papel de neurotransmissor.

Alguns efeitos fisiológicos da histamina no sistema ner-

I - Em diversas espécies animais observa-se elevação da pressão arterial e da frequência cardíaca, não só após a administração de histamina por via ventricular, como também por injeção no hipotálamo anterior ou posterior. É provável que essas respostas se devam à estimulação de receptores H₁, já que elas são também observadas com a administração de 2 metil-histamina e 4 metil-histamina, porém em ordem decrescente de intensidade. Finch e Hicks¹⁴ confirmaram, em gatos conscientes, a elevação dose-dependente da pressão arterial, administração 2 a 50 meg de histamina por via ventricular, mas não constataram taquicardia nesses animais. Admitem que a ausência de modificação da frequência cardíaca seja devida a reflexos desencadeados em barorreceptores que podem estar diminuídos em animais anestesiados. Confirmaram, também, o envolvimento de receptores H₁ na resposta hipertensiva através de bloqueio seletivo.

II - A administração intracerebral de histamina causa hipotermia em várias espécies animais. À luz dos conhecimentos atuais, tanto os receptores H₁ quanto os H₂ podem estar comprometidos no processo de termorregulação.

Em anestesiologia, substâncias anti-histamínicas continuam sendo empregadas com finalidades diversas. Os bloqueadores H₁ encontram lugar na pré-medicação^{11,15,30}, graças à sua ação central, já que atravessam facilmente a barreira hematoencefálica. Os antagonistas de H₂ passaram a ser utilizados na profilaxia do síndrome de Mendelson^{8,16,36}. Como os anti-H₂ têm baixa solubilidade, não atravessam a barreira hematoencefálica, e por isso é improvável o aparecimento de efeitos centrais devidos a essas substâncias.

Todos os dados que foram descritos confirmam que a histamina desempenha múltiplas e importantes funções no SNC. Contudo, um mapeamento mais detalhado dos receptores histaminérgicos no SNC aguardam novas pesquisas que de muito auxiliariam a responderem questões levantadas pelas observações atuais²⁴. À luz dos conhecimentos que surgirão em face das novas pesquisas, outros caminhos serão abertos nos campos da fisiologia, farmacologia, e terapêutica.

Duarte D F — Acciones de la histamina en el sistema nervoso central. Rev Bras Anest, 1984; 34: 5: 345 - 349

Aunque la histamine haya sido una de los primeros autacóides descubiertos en seres humanos, sus actividades biológicas aun no fueron totalmente esclarecidas, principalmente en lo que se dice respecto al sistema nervoso central. Hoy se sabe que sus efectos envuelven la activación de dos tipos de receptores, y que son conocidos dos tipos de antagonistas: los anti-H₁ y los anti-H₂.

Es llamada la atención para el hecho que en el sistema nervoso central su distribución no es uniforme, y, con excepción de la hipófisis, en el hipotálamo se encuentra la concentración mas alta de histamina. Hay evidencias de que esa amina esté en gran parte situada en los terminales nerviosos y desempeñe papel de neuro-transmisor. Algunos efectos fisiológicos de la histamina en el sistema

MORFINA E BUPIVACAÍNA POR VIA PERIDURAL: ESTUDO COMPARATIVO

Foram comparadas as características da analgesia pós-operatória proporcionada pela administração peridural de morfina ou bupivacaína, em 24 pacientes submetidos a cirurgias torácicas ou abdominais maiores. Observaram-se: 1) sinais vitais; 2) fluxo expiratório máximo; 3) qualidade e duração da analgesia; 4) incidência de efeitos adversos. Os resultados mostraram que: 1) os sinais vitais praticamente não foram afetados pela morfina; ocorreu hipotensão arterial exigindo tratamento ativo em três pacientes com a bupivacaína; 2) o fluxo expiratório máximo melhorou igualmente com ambas as drogas, sendo melhoria significativa quando comparada com os valores-controle; 3) o alívio da dor, avaliado através do analógico linear, foi significativamente melhor com a bupivacaína do que com a morfina; entretanto, avaliado através de uma escala de dor (adotada no Hospital Prince Henry, de Sidney, Austrália), foi igualmente efetivo com ambas as drogas, sendo a duração do efeito analgésico da morfina maior que o da bupivacaína; 4) os efeitos adversos, outros que não a hipotensão arterial com a bupivacaína, não foram sérios com ambas as drogas. Os autores concluem que, em pacientes com baixa reserva cardiovascular ou possível hipovolemia, a injeção de opiáceos por via peridural pode ser preferível à de anestésicos locais, principalmente quando o "campo" a ser coberto pela analgesia é extenso.

(Torda T A, Pybus D A – Extradural administration of morphine and bupivacaine. A controlled comparison. Br J Anaesth, 1984; 56: 141 - 146).

COMENTÁRIO: Todo método de alívio da dor tem seu preço. No caso da administração peridural de drogas, os narcóticos trazem o risco da depressão respiratória tardia enquanto os anestésicos locais o da depressão cardiovascular com hipotensão arterial às vezes grave. De qualquer maneira, a consequência fisiológica mais importante do alívio da dor em cirurgias torácicas e abdominais altas, qual seja a melhoria da função respiratória, foi obtida sem diferenças significativas entre os dois métodos. Pessoalmente, considero a duração prolongada do efeito analgésico da morfina um ponto altamente positivo, uma vez que a injeção peridural de uma única dose do narcótico dá em grande número de casos cobertura para mais de 24 horas no período pós-operatório, dispensando inclusive a instalação de cateter no espaço peridural. (Nocite J R)