CICLO BÁSICO

RESUMO

jaleko+
artmed

ANESTÉSICOS GERAIS E GASES TERAPÊUTICOS

CURSO: **FARMACOLOGIA**
CONTEÚDO: **THAYSSA TAVARES DA SILVA CUNHA**
CURADORIA: **THAYSSA TAVARES DA SILVA CUNHA**

jaleko+ artmed

Amplie as possibilidades deste conteúdo em

https://www.jaleko.com.br/

1 PRINCÍPIOS DA ANESTESIA

A anestesia, de maneira geral, é definida como a perda da função sensitiva. Os anestésicos, conforme já sabemos, são divididos em gerais e locais, sendo a capacidade de induzir ou não a perda da consciência a principal diferença entre eles.

Dessa forma, podemos definir a anestesia geral como o estado de sedação, analgesia, amnésia e paralisia muscular pelo uso de medicamentos. A anestesia geral é a perda induzida, reversível e controlada da consciência.

As primeiras formas de anestesia datam dos tempos pré-históricos. Entretanto, considera-se 16 de outubro de 1846 o marco da primeira intervenção cirúrgica com o uso de anestesia geral. Nesse dia, o cirurgião John Collins retirou um tumor do pescoço de um jovem no anfiteatro cirúrgico do Hospital Geral de Massachusetts. A cena foi imortalizada no quadro do pintor Robert Hinckley em 1882 (**FIGURA 1**).

FIGURA 1

Figura 1: obra de Robert Hinckley de 1882.

Para dar início a um procedimento cirúrgico, o paciente deve, a partir da administração de um anestésico e de fármacos adjuvantes, chegar a um determinado estágio de anestesia. Dessa forma, a anestesia apresenta quatro estágios (**FIGURA 2**).

O estágio I é caracterizado por analgesia, amnésia e euforia. O grau da analgesia varia de acordo com o fármaco e a dose utilizados.

O estágio II é caracterizado por excitação, delírio e comportamento agressivo. É uma fase bastante delicada, no entanto, uma rápida indução da anestesia faz o paciente se sentir melhor rapidamente.

O estágio III corresponde ao estado de anestesia cirúrgica de fato, com perda da consciência, respiração regular e redução dos movimentos oculares. É nesse estágio, portanto, que a cirurgia é realizada.

Deve-se evitar o estágio IV, no qual há depressão bulbar, a qual pode ocasionar parada respiratória e cardíaca. Desse modo, a cirurgia deve ser iniciada e concluída no estágio III, a partir do qual ocorrem a recuperação da anestesia e o retorno do paciente ao estado de vigília.

Tendo sido traçados esses parâmetros, podemos determinar os princípios da anestesia cirúrgica, listados a seguir.

1. Minimizar os efeitos deletérios, diretos ou indiretos, dos agentes e das técnicas anestésicas.
2. Manter a homeostasia fisiológica durante todo o procedimento cirúrgico, principalmente quando há risco de grandes perdas de sangue, isquemia, comprometimento da coagulação, entre outros.
3. Melhorar os desfechos pós-operatórios a partir, por exemplo, da escolha de técnicas que bloqueiem ou amenizem a resposta ao estresse cirúrgico.

FIGURA 2

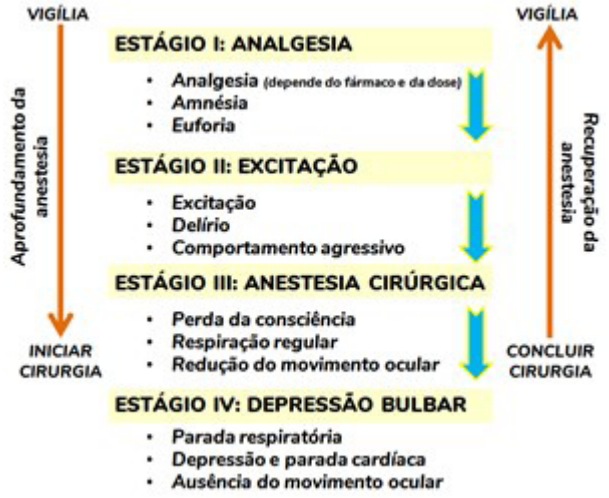

Figura 2: Estágios da anestesia.

Vistos os princípios que regem a anestesia geral, discutiremos a seguir os efeitos dos agentes anestésicos, inclusive aqueles não anestésicos.

2 EFEITOS DOS ANESTÉSICOS GERAIS

O principal efeito hemodinâmico da administração de anestésicos gerais (AGs) é a redução da pressão arterial sistêmica, que pode ocorrer por vaso-

dilatação direta e/ou depressão do miocárdio, comprometimento do reflexo barorreceptor e diminuição do tônus simpático.

Esses agentes também são responsáveis por diversos efeitos relacionados à via respiratória, como redução do impulso ventilatório e dos reflexos que mantêm a permeabilidade desta. Dessa forma, é necessário monitorar a ventilação durante a cirurgia, ainda que por um determinado período. Além disso, há perda do reflexo de vômito, supressão da tosse e redução do tônus do esfíncter esofágico, o que pode ocasionar regurgitação. Também pode ocorrer hipotermia, ou seja, temperatura corporal abaixo de 36°C. Isso acontece porque, além da baixa temperatura no centro cirúrgico e da exposição das cavidades corporais, há redução da taxa metabólica e do consumo corporal de O_2.

Por fim, os AGs agem sobre a zona quimiorreceptora de gatilho e sobre o centro do vômito no tronco encefálico. Por isso, frequentemente há utilização de fármacos antieméticos como adjuvantes na anestesia.

Durante a recuperação anestésica, à medida que o sistema nervoso simpático readquire o tônus, são comuns hipertensão e taquicardia. Pode ocorrer excitação, caracterizada por taquicardia, inquietação, choro e gemido.

Há também sinais neurológicos, como delírio, espasticidade, hiperreflexia e sinal de Babinski. Os calafrios também são característicos devido à hipotermia central. O uso de meperidina pode cessar os sintomas.

Há risco de obstrução das vias respiratórias devido aos efeitos residuais dos AGs e de redução da função pulmonar, que pode levar à hipoxemia.

3 FARMACODINÂMICA DOS ANESTÉSICOS GERAIS

Conforme dito anteriormente, a anestesia compreende a amnésia, a analgesia, a inconsciência, a imobilidade em resposta aos estímulos nocivos e a atenuação das reações autonômicas.

A **concentração alveolar mínima (CAM)** é um parâmetro farmacodinâmico muito importante, principalmente para os AGs inalatórios. É definida como a concentração de um anestésico inalatório necessária para impedir o movimento em resposta à estimulação cirúrgica em 50% dos indivíduos. Em outras palavras, a CAM nada mais é do que uma medida de potência dos AGs inalatórios. Quanto menor a CAM, maior a potência do anestésico.

A CAM é um parâmetro análogo à dose eficaz para 50% da população (DE_{50}), visto que o efeito anestésico se trata de uma resposta farmacológica quantal – ou o paciente apresenta o efeito anestésico, o que permite a realização da cirurgia, ou o paciente não o apresenta, o que impede a execução do procedimento.

Assim, também é possível determinar o índice terapêutico (IT) dos AGs, calculado a partir da razão entre a pressão parcial letal média (PL_{50}), isto é, a dose letal para 50% dos indivíduos, e a CAM. Em geral, os AGs apresentam IT baixo.

IT (AGs INALATÓRIOS) = PL_{50}/CAM

A potência dos AGs intravenosos é definida como a concentração plasmática livre, que elimina qualquer reação em resposta à incisão cirúrgica em 50% dos indivíduos.

Importante lembrar que quando nos referimos a 50% dos indivíduos, principalmente no que concerne à dose letal e à pressão letal, estamos considerando a determinação dos parâmetros em estudos com animais.

Inicialmente, a determinação da potência de um anestésico geral permitiu estabelecer uma correlação entre este e a lipossolubilidade – quanto maior a lipossolubilidade, maior a potência do anestésico. A correlação permitiu que fosse criada a premissa de que todos os anestésicos produziam uma perturbação nas propriedades físicas das membranas celulares em razão da lipossolubilidade. Tal premissa foi denominada **regra de Meyer-Overton**.

Atualmente, essa regra foi, em grande parte, abandonada, pois diversos estudos apontaram exceções a esta ao sugerir alvos proteicos capazes de explicar o efeito anestésico. Além disso, há fortes evidências de que diferentes anestésicos agem em diferentes alvos farmacológicos.

4 ALVOS FARMACOLÓGICOS DOS ANESTÉSICOS GERAIS

Os receptores GABAérgicos do subtipo agonistas (em inglês, *gamma-aminobutyric acid agonist* [$GABA_A$]) são considerados um dos potenciais alvos farmacológicos para os AGs. Tais receptores controlam canais de Cl^- e são alvos, por exemplo, dos fármacos benzodiazepínicos. Os AGs intravenosos atuam, em sua maioria, nesses receptores, assim como os AGs inalatórios halogenados.

Nenhum dos agentes se liga ao sítio do GABA, mas a sítios específicos. Assim, eles aumentam a sensibilidade do receptor ao GABA, intensificando a neurotransmissão inibitória e deprimindo o sistema nervoso central (SNC). Tudo isso sem competir com o GABA.

Outro alvo fundamental no mecanismo de ação dos AGs são os receptores N-metil D-aspartato (NMDA), que são canais de cátions controlados por glutamato. É importante lembrar que o glutamato é um neurotransmissor excitatório. Agentes como a cetamina, o óxido nitroso, o ciclopropano e o xenônio atuam bloqueando esses receptores e inibindo a neurotransmissão excitatória no SNC.

Um terceiro alvo em destaque é o canal de potássio de domínio de dois poros, o K_2P, presente a nível pré e pós-sináptico. Tais canais, ao serem ativados pelos AGs inalatórios halogenados, pelo xenônio, pelo óxido nitroso e pelo ciclopropano, permitem a saída de potássio da célula, o que leva à hiperpolarização de neurônios.

Existem ainda outros alvos estudados e relacionados ao mecanismo de ação dos AGs, como os receptores de glicina, que são canais de Cl- semelhantes aos receptores $GABA_{A,}$ e os receptores nicotínicos de acetilcolina neuronais.

Dessa forma, são mecanismos celulares dos AGs

- hiperpolarização dos neurônios, com exceção dos AGs inalatórios;
- efeitos predominantes sobre a transmissão sináptica – os anestésicos interferem principalmente na transmissão do impulso célula-célula, em vez de na propagação do potencial de ação ao longo da célula.

Assim, os AGs atuam nas sinapses: os AGs inalatórios reduzem as excitatórias e aumentam as inibitórias e os AGs intravenosos aumentam a neurotransmissão inibitória, com exceção da cetamina, a qual bloqueia os receptores NMDA.

Os AGs deprimem a função do SNC em vários níveis, como nos neurônios sensoriais periféricos, na medula espinhal, no tronco encefálico e no córtex, o que gera os efeitos já citados.

5 ANESTÉSICOS GERAIS INTRAVENOSOS

Os principais AGs intravenosos compreendem o tiopental, o etomidato, a cetamina e o propofol e são amplamente utilizados para a indução anestésica em adultos.

Tais agentes são extremamente lipofílicos, com alta perfusão do encéfalo e da medula espinhal. Por isso, de maneira geral, apresentam um rápido início de ação e uma curta duração.

O propofol é o mais recomendado, especialmente quando é esperado um rápido retorno. O etomidato é reservado para pacientes sob risco de hipotensão ou isquemia miocárdica. A cetamina pode ser utilizada em casos de asma ou em procedimentos rápidos e dolorosos em crianças. O tiopental é pouco indicado atualmente.

A farmacocinética dos AGs intravenosos é definida, em sua integralidade, pela característica lipofílica dos agentes. Quando administrados em dose única, por via intravenosa, tais fármacos se distribuem principalmente nos tecidos altamente perfundidos, como encéfalo e medula espinhal. Em seguida, devido à rápida difusão para o cérebro, as concentrações dos agentes no

sangue também diminuem de forma rápida, o que estimula a redistribuição dos fármacos.

Vamos pensar: a difusão passiva é a passagem do soluto do meio mais concentrado para o meio menos concentrado. Esse processo está relacionado à capacidade do soluto de atravessar barreiras biológicas. Então, inicialmente, o sangue estará mais concentrado, e, assim, os fármacos perfundirão o cérebro rapidamente, e a concentração no sague será reduzida. Os agentes costumam deixar o cérebro e cair novamente na corrente sanguínea, se redistribuindo pelos tecidos menos perfundidos, como músculos, vísceras e tecido adiposo, em uma taxa mais lenta.

Dessa forma, o término da anestesia não representa a metabolização e a eliminação do fármaco. Não se trata de uma correlação direta. O término da anestesia reflete a redistribuição e a saída do fármaco do SNC.

A **FIGURA 3** ilustra a redistribuição do tiopental. A concentração do tiopental no sangue diminui à medida que ele é distribuído para tecidos menos perfundidos. Note que o aumento da concentração de tiopental no tecido adiposo é bem mais lenta.

FIGURA 3

IV: intravenosa.
Figura 3: Redistribuição do tiopental.

Após a redistribuição, os níveis sanguíneos dos AGs intravenosos diminuem. Tal decaimento depende de dois fatores: a taxa metabólica ou a depuração e a lipofilicidade do fármaco em questão.

Se um fármaco é muito lipofílico, por exemplo, ele ficará mais tempo aprisionado no tecido adiposo e, com isso, demorará mais tempo para ser eliminado. O mesmo ocorre com fármacos com uma baixa taxa metabólica ou uma baixa depuração.

Nesse contexto, é fundamental observar que tal perfil diz respeito a fármacos administrados por via intravenosa em dose única, em bolo. O perfil muda quando se trata de infusão prolongada.

Em infusões prolongadas, a relação entre redistribuição, taxa metabólica e aprisionamento do fármaco no tecido adiposo é mais complexa e difícil de prever. Assim, falamos em ***tempo de meia-vida sensível ao contexto***. Esse contexto corresponde a informações como a dose total a ser administrada e a duração do tempo de administração.

5.1 Propofol

O propofol é insolúvel em solução aquosa e, por isso, é preparado em forma de emulsão a 1%. Justamente por gerar uma emulsão lipídica, pode ocasionar hiperlipidemia e dor no momento da injeção.

Assim, como alternativa, há o fospropofol, um pró-fármaco do propofol contido em solução aquosa que reduz a dor na administração.

A dose de indução anestésica é de 2 a 2,5mg/kg. Em idosos, essa dose é menor, visto que estes apresentam uma taxa de depuração reduzida. Do contrário, em crianças, a dose é maior, uma vez que a depuração é mais rápida.

O propofol tem um curto tempo de meia-vida, portanto, pode ser usado tanto na indução quanto na manutenção da anestesia, já que apresenta curta duração de ação.

Os principais efeitos colaterais observados com o uso do propofol são redução da pressão arterial e da taxa de metabolismo e do fluxo sanguíneo cerebral; supressão do eletroencefalograma; depressão respiratória relevante, o que torna necessário o monitoramento da oxigenação e da ventilação do paciente; efeitos antieméticos e risco de desenvolvimento da síndrome da infusão do propofol. Embora a síndrome seja rara, ela pode ocorrer em infusões prolongadas de propofol e é caracterizada por acidose metabólica, hiperlipidemia, rabdomiólise e outros sintomas característicos.

5.2 Etomidato

Diferentemente do propofol, o etomidato é administrado em soluções de 2mg/ml e utilizado na indução anestésica, e sua administração também pode causar dor. Os movimentos mioclônicos também são típicos da administração de etomidato. Nesses casos, a administração de lidocaína pode amenizar a dor, e o uso de benzodiazepínicos ou opioides pode reduzir os movimentos mioclônicos.

O etomidato não ocasiona analgesia e pode causar supressão adrenocortical, pois inibe as enzimas responsáveis pela síntese de cortisol e outros esteroides. Além disso, ele não tem muita ação na redução da pressão arterial. Tal estabilidade vascular, assim como baixo grau de depressão respiratória, é uma vantagem. Entretanto, o etomidato pode causar náuseas e vômitos.

5.3 Cetamina

A cetamina é um agente hidrossolúvel e, por isso, não provoca dor ao ser administrada. É bastante útil em pacientes com risco de hipotensão e broncoespasmos, como asmáticos. Por apresentar um elevado volume de distribuição e uma rápida depuração, é bastante conveniente para infusões contínuas. O fato de causar uma profunda analgesia é uma vantagem. Entretanto, seus efeitos colaterais limitam seu uso.

Como efeitos colaterais, observa-se uma atividade simpaticomimética indireta, responsável por um aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca, diferentemente dos demais AGs, o que pode ser útil para pacientes com risco de hipotensão durante a anestesia. Tal atividade também é responsável pelo efeito broncodilatador. Além disso, a cetamina produz um baixo grau de depressão respiratória.

Em contrapartida, a cetamina produz o que chamamos de anestesia dissociativa, caso em que o paciente não responde a ordens, mas mantém os olhos abertos, move os membros involuntariamente e respira de modo espontâneo. Isso tornou a cetamina um adjuvante anestésico. Ademais, ela pode ocasionar *delirium*, o que gera insatisfação no paciente e complicações na conduta pós-operatória, e aumentar o fluxo sanguíneo cerebral.

5.4 Tiopental

O tiopental é comercializado em forma de sal sódico, em solução isotônica ou alcalina. Tal informação é importante em relação ao seu uso clínico. Atualmente, não é comercializado nos Estados Unidos e é pouco utilizado no Brasil.

O uso clínico do tiopental consiste na indução da anestesia, e é preciso atentar para sua administração em conjunto com outros fármacos adjuvantes (como bloqueadores neuromusculares), visto que, dependendo da solução em que se encontra, pode causar incompatibilidade entre as formulações, ocasionando precipitação.

Após a administração de uma dose única, a redistribuição do tiopental limita sua duração de ação ao passo que infusões prolongadas ou altas doses podem causar inconsciência duradoura nos pacientes, o que restringe seu uso.

O tiopental gera redução da pressão arterial e aumento da frequência cardíaca, o que pode ser grave em pacientes hipovolêmicos ou com miocardiopatia. Também pode causar depressão respiratória relevante.

Em associação a opioides, o tiopental pode ocasionar apneia e, por estimular a liberação de histamina dos mastócitos, produzir sibilos em pacientes asmáticos.

6 ANESTÉSICOS GERAIS

INALATÓRIOS

Dentre os AGs inalatórios, há os voláteis, como o halotano, o enflurano, o isoflurano, o desflurano e o sevoflurano, e os gasosos, como o óxido nitroso e o xenônio. Entretanto, apesar da diferença, todos são administrados por via inalatória e apresentam uma farmacocinética distinta dos AGs intravenosos.

No ensino médio, estudamos as leis dos gases e aprendemos que o gás se desloca do local de maior pressão para o de menor pressão. Esse princípio rege a absorção, ou captação, e a distribuição dos AGs inalatórios.

A pressão parcial do gás é a força propulsora que faz o fármaco chegar ao cérebro. Quanto mais rápido o processo, mais rápida a indução anestésica.

Assim, inicialmente, temos uma mistura de gases contendo o anestésico geral, que será inspirado pelo paciente. A pressão parcial da mistura deverá ser maior do que a pressão parcial alveolar, permitindo que o anestésico seja captado pelos alvéolos.

A mesma dinâmica acontece para o fármaco atingir a corrente sanguínea. Ao chegarem aos alvéolos, as moléculas do anestésico modificam a pressão, o que, novamente, permite que o fármaco saia destes e chegue à corrente sanguínea.

O processo se repete mais uma vez, permitindo, finalmente, que o fármaco saia da corrente sanguínea e chegue ao cérebro. O efeito anestésico ocorrerá quando a pressão parcial do anestésico no cérebro for maior do que a CAM (**FIGURA 4**).

FIGURA 4

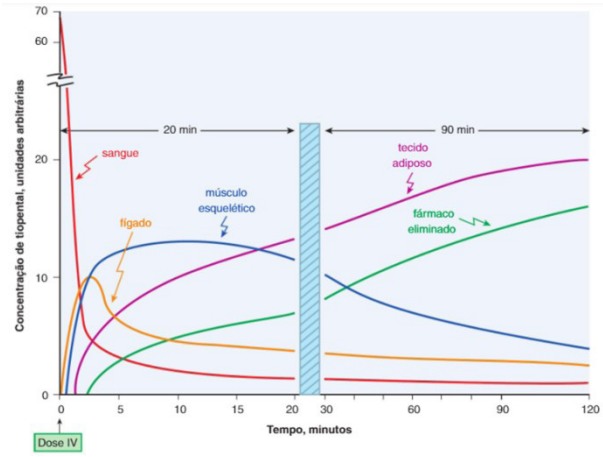

Figura 4: Distribuição dos anestésicos gerais inalatórios.

Para que o anestésico geral chegue ao cérebro, ele precisa passar por basicamente três etapas, conforme observado na Figura 4.

Primeiro, ocorre a transferência do anestésico para os alvéolos. Diversos fatores podem influenciar a oferta de anestésico para o alvéolo, como a pressão parcial do gás inalado ou a pressão parcial inalada, que ditam a diferença de pressão em relação ao alvéolo, permitindo a passagem do anestésico e a ventilação alveolar. O aumento desta contribui para que a transferência do anestésico para os alvéolos aconteça mais rapidamente. Porém, tal aumento da velocidade de transferência dependerá da solubilidade do anestésico. Os AGs com baixa solubilidade no sangue sofrem um menor aumento da velocidade de transferência em relação aos AGs com maior solubilidade sanguínea.

Em uma segunda etapa, há a transferência do anestésico para o sangue arterial, chamada captação. Esta será influenciada principalmente pela solubilidade do anestésico no sangue, refletida no coeficiente de partição sangue/gás. O coeficiente de partição se relaciona de maneira inversa à indução anestésica. Assim, para que seja possível induzir a anestesia, é necessário que o anestésico chegue ao cérebro. Um anestésico ideal é aquele em que tanto a indução quanto a recuperação são rápidas.

O coeficiente de partição é a medida de afinidade e solubilidade de um anestésico em um determinado meio. Quando um anestésico apresenta elevada afinidade pelo sangue, ele se difunde menos para o cérebro. Assim, uma alta solubilidade no sangue compromete uma rápida e eficiente indução. Outra questão é o débito cardíaco. Quanto maior o débito cardíaco, menor a taxa de indução da anestesia, visto que ocorrerá um aumento da distribuição do anestésico para outros tecidos, além do SNC.

Na terceira etapa, verifica-se os fatores que podem interferir no período de recuperação da anestesia, ou seja, na saída do fármaco do SNC para o sangue a partir do coeficiente de partição cérebro/sangue. O fluxo sanguíneo cerebral exerce forte influência no processo.

FIGURA 5

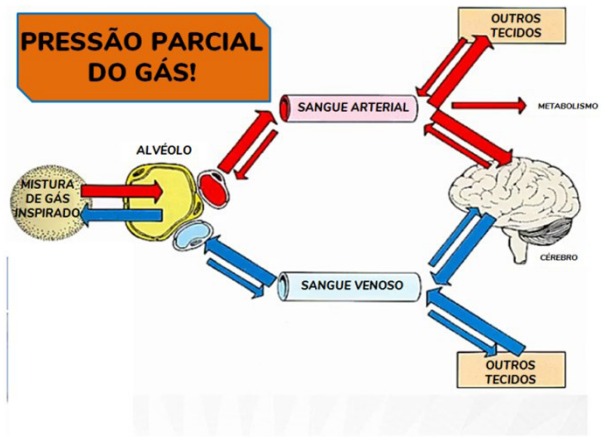

Figura 5: Farmacocinética dos anestésicos gerais inalatórios.

Na Tabela 1, observa-se os valores de coeficiente de partição de cada anestésico, tanto na relação sangue/gás quanto na relação cérebro/sangue. Em um raciocínio crescente, é possível perceber que o óxido nitroso é o anestésico menos solúvel no sangue, e o halotano, o mais solúvel. Pode-se concluir, então, que o halotano será pouco utilizado em comparação aos demais, visto que apresentará indução e recuperação anestésicas mais lentas.

TABELA 1

Valores de coeficiente de partição de cada anestésico geral

Anestésico	Coeficiente sangue/gás	Coeficiente cérebro/sangue
Óxido nitroso	0,47	1,1
Desflurano	0,42	1,3
Sevoflurano	0,69	1,7
Isoflurano	1,4	2,6
Enflurano	1,8	1,4
Halotano	2,3	2,9

6.1 Isoflurano

O isoflurano é um líquido volátil à temperatura ambiente de uso comum. É o mais utilizado na manutenção da anestesia, em razão de seu odor extremamente forte e penetrante. A dose de manutenção é de 1 a 2% ou 1 a 2 CAM.

Ele reduz a pressão arterial, a resistência vascular periférica e o débito cardíaco, além de produzir relaxamento muscular. É responsável pelo aumento da frequência cardíaca e do fluxo sanguíneo cerebral. Trata-se de um anestésico irritante das vias respiratórias, podendo produzir tosse e laringoespasmo.

6.2 Sevoflurano

O sevoflurano é muito utilizado atualmente, tanto na indução quanto na manutenção da anestesia. Ao contrário do isoflurano, é ideal para induzi-la, pois tem odor agradável e um início de ação rápido e não é irritante para as vias respiratórias. A dose de indução do sevoflurano é de 2% ou 2 CAM.

O sevoflurano também reduz a pressão arterial e o débito cardíaco, porém não aumenta a frequência cardíaca. Além disso, apresenta efeito broncodilatador e produz relaxamento muscular. Pode causar náuseas e vômitos e depressão generalizada do SNC.

6.3 Desflurano

O desflurano também tem sido muito utilizado, principalmente na manutenção anestésica, visto que apresenta início de ação e recuperação rápidos, o que o aproxima dos AGs ideais. Em contrapartida, é irritante das vias respiratórias, tal como o isoflurano.

6.4 Halotano e enflurano

São dois líquidos voláteis à temperatura ambiente que eram utilizados na manutenção da anestesia. O halotano apresenta recuperação muito lenta, e há estudos que indicam o desenvolvimento de hepatite devido ao seu uso. Embora a doença seja relativamente rara, ela apresenta uma taxa de mortalidade de 50% quando se desenvolve. O enflurano reduz o limiar convulsivo, o que aumenta as chances de convulsão, e causa nefrotoxicidade, motivo pelo qual não é mais indicado.

6.5 Óxido nitroso

O óxido nitroso é um gás à temperatura ambiente e um anestésico muito fraco, já que apresenta uma CAM muito elevada. Logo, ele é pouco utilizado. Tem uma ação analgésica que se destaca, sendo, portanto, mais utilizado como adjuvante anestésico.

Os efeitos cardiovasculares dependem dos fármacos aos quais serão associados: quando associado aos AGs halogenados, o anestésico aumenta a frequência cardíaca, a pressão arterial e o débito cardíaco; quando associado a opioides, reduz a pressão arterial e o débito cardíaco.

O óxido nitroso gera depressão respiratória leve e pode ocasionar hipóxia. Ademais, por impedir a atuação da vitamina B_{12} como cofator, pode provocar um quadro de anemia megaloblástica.

6.6 Xenônio

O xenônio é um gás inerte e nobre que não pode ser fabricado, visto que é extraído do ar, o que o torna de alto custo e, portanto, não utilizado. Apresenta ação analgésica e anestésica, além de ser extremamente insolúvel no sangue.

7 REFERÊNCIAS

1. FARMACOLOGIA – Farmacologia do Sistema Nervoso – **Anestésicos Gerais e Gases Terapêuticos** (Professora Thayssa Tavares). Jaleko Acadêmicos. Disponível em: https://jaleko.com.br

2. BRUNTON, Laurence L. et al. **Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 13ª Edição. Porto Alegre (RS): Mc Graw Hill/Artmed, 2018.

3. KATZUNG, Bertram G. et al. **Farmacologia Básica e Clínica**. 13ª Edição. Porto Alegre (RS): Mc Graw Hill/Artmed, 2017.

Visite nossas redes sociais

@jalekoacademicos

Jaleko Acadêmicos

@grupojaleko