

# Alterações genéticas e suas implicações na resistência à anestesia e na escolha da técnica anestésica: análise dos aspectos clínicos

*Genetic changes and their implications for resistance to anesthesia and the choice of anesthetic technique: analysis of clinical aspects*

Recebido em: 16/10//2020

Aceito em: 09/03/2021

**Talita Ponte MENDES<sup>1</sup>; Maria Natália Feitosa de SOUSA<sup>1</sup>;  
Franklin de Castro ALVES NETO<sup>1</sup>; Ivana Cristina Vieira de Lima MAIA<sup>1</sup>;  
Nely Marjollie Guanabara Teixeira REIS<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Universidade Estadual do Ceará – UECE. Campus do Itaperi.  
Av. Dr. Silas Munguba, 1700, CEP 60714-903. Fortaleza, CE, Brasil.

<sup>2</sup>Instituto Dr. José Frota – IJF. R. Barão do Rio Branco, 1816,  
Centro, CEP 60025-061. Fortaleza, CE, Brasil.

E-mail: franklin.ca.neto@gmail.com

## ABSTRACT

Choosing the type of anesthetic to be used in patients with genetic variations requires a detailed study of genetic changes and constant patient monitoring. Thus, it was aimed to analyze the implications that genetic changes represent in resistance to anesthetics and the choice of anesthetic techniques. A narrative review was conducted in May 2019 in the LILACS (Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences), Medline, Scopus, Cochrane Library, and Web of Science databases. Twelve articles were selected with the following descriptors: genetics, local anesthesia; monitoring; sodium channels; neuromuscular monitoring. The literature on the genetics of resistance to anesthesia deals with genetic and clinical aspects of related diseases, demonstrating the evolution of knowledge of genetics and anesthesia, in addition to highlighting the techniques used in these cases. The evidence found described genetic and clinical information about the diseases, emphasizing the implications of late, early or unexpected effects related to anesthetic induction.

**Keywords:** genetics; local anesthesia; sodium channels; monitoring; neuromuscular monitoring.

## RESUMO

A escolha do tipo de anestésico a ser utilizado em pacientes com variações genéticas requer um estudo detalhado das alterações genéticas e monitoramento constante do paciente. Desse modo, buscou-se analisar as implicações que alterações genéticas representam na resistência a anestésicos e na escolha da técnica anestésica. Foi realizada revisão narrativa em maio de 2019 nas bases de dados Literatura Latino-americana e do Caribe Ciências da Saúde (LILACS), Medline, Scopus, Cochrane Library e *Web of Science*. Foram selecionados 12 artigos com os seguintes descritores: genética, anestesia local; monitoramento; canais de

sódio; monitoração neuromuscular. A literatura sobre a genética da resistência à anestesia versa sobre aspectos genéticos e clínicos das doenças relacionadas, demonstrando a evolução do conhecimento da genética e da anestesia, além de destacar as técnicas usadas nesses casos. As evidências encontradas descreveram informações genéticas e clínicas das doenças, com ênfase nas implicações dos efeitos colaterais tardios, precoces ou inesperados relacionados à indução anestésica.

**Palavras-chave:** Genética; Anestesia local; Canais de sódio; Monitoramento; Monitoração neuromuscular.

## INTRODUÇÃO

O manejo anestésico realizado em pacientes com alterações genéticas exige um conhecimento prévio sobre como e quais fármacos administrar. Devido a essas alterações, pode ocorrer a resistência à anestesia, ou seja, a droga demora a surtir efeito ou há uma redução no seu tempo de ação. Em pacientes que apresentam resistência à anestesia, é preferível administrar anestesia geral juntamente com monitoramento mais assíduo, almejando prevenir complicações como convulsões, hipotonia, depressão do Sistema Nervoso Central (SNC), bradicardia e arritmias (1).

Os anestésicos locais funcionam paralisando as terminações nervosas sensitivas periféricas, ou interrompendo a transmissão da sensibilidade à dor entre terminações (nociceptores) e o encéfalo. Esses agentes podem afetar, também, os canais de potássio e de cálcio, assim como agir em mecanismos intracelulares (2).

A resistência à anestesia está relacionada a alterações nos canais de sódio, o que influencia em como os fármacos anestésicos serão metabolizados no organismo do indivíduo. Um exemplo disso é a Síndrome de Brugada, condição genética na qual o indivíduo apresenta uma mutação no gene *SCN5A*, que codifica a subunidade alfa de canais de sódio cardíacos. Segundo Zúñiga e cols (2016), o risco do uso de anestésicos locais em pacientes com essa síndrome está diretamente relacionado ao grau de absorção sistêmica destes e, portanto, à concentração plasmática atingida (3).

A genética da resistência à anestesia também pode estar relacionada à raça, ou seja, alelos são capazes de modificar o metabolismo de alguns me-

dicamentos (farmacocinética) com modificação do efeito final. Na raça negra há menos colinesterase atípica, o que reduz a incidência de apneia prolongada após a administração de succinilcolina. Além disso, há pouca eficiência dos anti-hipertensivos inibidores da enzima de conversão da angiotensina I (IECA), antagonistas dos receptores AT1 e  $\beta$ -bloqueadores no negro americano, caribenho e brasileiro hipertenso, sobretudo no mais idoso. Isso se deve à seleção natural sofrida por eles durante a colonização (4).

Dessa forma, apesar de existirem evidências sobre alterações genéticas que causam resistência à anestesia, ainda há necessidade de aplicação desse conhecimento no âmbito profissional, no sentido de ampliar a compreensão acerca da etiologia dessa condição e alertar sobre a investigação das alterações genéticas durante a avaliação pré-anestésica, com vistas à prevenção da dor.

Assim, o objetivo do presente estudo foi analisar as implicações que alterações genéticas representam na resistência a anestésicos e na escolha da técnica anestésica.

## MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa para responder à seguinte questão norteadora: quais aspectos genéticos e clínicos estão relacionados à resistência à anestesia?

A busca foi realizada nas seguintes bases de dados: Literatura Latino-americana e do Caribe Ciências da Saúde (LILACS), Medline, Scopus e Cochrane Library e *Web of Science*. Foram selecionados todos os artigos disponíveis que respondiam à questão de pesquisa, independentemente do

ano de publicação, em língua portuguesa, inglesa e espanhola. Procedeu-se a exclusão dos artigos repetidos. Foram utilizados os seguintes descritores: genética; anestesia local; monitoramento; canais de sódio; monitoração neuromuscular.

Em princípio, foram encontrados 312 artigos nas bases de dados Literatura Latino-americana e do Caribe Ciências da Saúde (LILACS), Medline, Scopus, Cochrane Library e *Web of Science*. Após leitura dos resumos dos artigos, a amostra final foi composta por 11 artigos com os seguintes descritores: genética, anestesia local; monitoramento; canais de sódio; monitoração neuromuscular, pois grande parte da amostra dispunha de informações suficientes para análise. Além desses selecionados, foi incluído um estudo por meio da busca reversa, resultando em uma amostra final de 12 artigos.

Após a identificação dos artigos, foram realizadas leituras flutuantes dos textos, no intuito de buscar conteúdos acerca da resistência à anestesia. Nesse momento, foi iniciada a organização de material. Em seguida, foi realizada uma leitura mais cuidadosa do conteúdo dos artigos com recorte de trechos importantes que manifestavam os aspectos genéticos e clínicos da resistência à anestesia.

*A posteriori*, a análise dos dados ocorreu com base na busca dos aspectos objetivos e subjetivos contidos nas publicações, aliadas às opiniões e percepções dos pesquisadores acerca da correlação entre a genética e a resistência, com ênfase nas suas implicações.

No conjunto das técnicas de análise, foi utilizada a análise por tópicos, que funciona a partir do desmembramento do texto em unidades, onde a análise torna-se eficaz na condição de se aplicar interpretações diretas e simples.

Quanto aos aspectos éticos, foram respeitados os escritos dos artigos e os direitos autorais, não havendo modificação do conteúdo encontrado em benefício do estudo ora proposto pelos autores.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

**Aspectos da anestesia local.** O modo de ação dos anestésicos locais (AL) está ligado ao bloqueio reversível dos canais de Na<sup>+</sup> dependentes da volta-

gem, impedindo o influxo de Na<sup>+</sup> necessário para início e propagação dos potenciais de ação, mantendo a célula em estado de repouso. Especial ênfase é colocada no trabalho na análise quantitativa da ligação do fármaco, bem como sobre os efeitos de ligação sobre propriedades físico-químicas do anestésico local, tais como a extensão da ionização (mudanças pK) e taxas de reações químicas. A compreensão desses fenômenos contribuiu para o desenvolvimento de formulações lipossômicas menos tóxicas capazes de prolongar a duração da anestesia (2).

Evidências pressupõem que variações genéticas, como anomalias cromossômicas, podem tornar alguns indivíduos mais resistentes ao mecanismo de ação dos anestésicos locais, conforme seu método de atuação (1).

A maioria dos anestésicos locais usados clinicamente são aminoésteres ou aminoamidas (Quadro 1). Os AL, geralmente, são bases fracas, com valores de pKa em torno de 8-9, por isso estão parcialmente ionizados no pH fisiológico. Eles apresentam em sua estrutura uma ligação éster ou amida, a qual leva a uma maior ou menor propensão à hidrólise metabólica. Os fármacos contendo a função éster, como a benzocaína, são, normalmente, inativadas no plasma ou tecidos por esterases. Os fármacos contendo a função amida são mais estáveis e geralmente possuem tempo de meia-vida maior (5).

**Quadro 1.** Principais anestésicos locais.

FÁRMACO	CLASSE
Cocaína	Éster
Procaína	
Tetracaína	
Benzocaína	
Lidocaína	Amina
Mepivacaína	
Bupivacaína/Levobupivacaína	
Ropivacaína	
Articaína	

Adaptado de Drasner (2017) (12).

**Aspectos da anestesia geral.** Anestésicos gerais são amplamente utilizados na prática clínica. Em experiência *in vitro* realizada por Jurd e cols (2003), os resíduos de aminoácidos foram identificados nas subunidades do receptor do ácido  $\gamma$ -aminobutírico tipo A (GABAA), que são críticos para a modulação de ações anestésicas gerais (6). No entanto, a relevância funcional desses locais-alvo na mediação de componentes essenciais do estado anestésico geral *in vivo*, como imobilidade e hipnose, é desconhecida no momento.

**Mutação na subunidade  $\beta 3$  do receptor GABAA atenua fortemente ações anestésicas.** Em experimento realizado por Jurd e cols (2003), foram percebidas reações fisiológicas de forte resistência da população de camundongos, os quais foram modificados geneticamente através da introdução da mutação pontual  $\beta 3$  (N265M) na linha germinativa. Sensibilidades diminuídas para agentes anestésicos foram observadas em registros eletrofisiológicos de preparações cerebrais de camundongo  $\beta 3$  (N265M). O achado mais proeminente nos ratos  $\beta 3$  (N265M) foi uma sensibilidade fortemente reduzida à administração intravenosa (i.v.) de anestésicos etomidato e propofol. Ademais, apresentaram sensibilidade diminuída aos efeitos imobilizantes os anestésicos voláteis enflurano e halotano (6).

**Reação fisiológica da população negra aos anestésicos.** A raça é uma variável com potencialidade de modificar o efeito final dos anestésicos. De acordo com Vale e Delfino (2003), há evidências científicas de que a população negra da África ou das Américas apresenta respostas diferenciadas a medicamentos utilizados pelo paciente no período perianestésico, havendo destaque para algumas doenças que acometem pacientes dessa raça (4) (Quadro 2). Essas discretas diferenças podem alterar a fisiopatologia e o efeito final de medicamentos anestésicos na população negra, sendo recomendada a utilização de anestésicos específicos para cada caso (Quadro 3).

Os estudos mostram que o excesso de melanina na íris, na musculatura radial e circular, dificulta a ação de fármacos midriáticos, como antimuscarínicos (atropina) e  $\alpha$ -adrenérgicos (fenilefrina e efedrina). Além disso, a melanina é mais uma barreira à difusão epidérmica da mistura eutética de anestésico local tópico, justificando aumento na latência da analgesia tópica na pele negra como a mistura lidocaína e prilocaína a 5%. Esse cuidado deve ser tomado no uso de fármacos que facilitam a crise de glaucoma. Potenciais diferenças raciais na etiopatogenia da hipertensão arterial sistêmica (HAS) e na adequação do tratamento farmacológico, acentuam a importância do seu conhecimento farmacológico

**Quadro 2.** Agravos de saúde mais frequentes em negros e mestiços que podem afetar a resposta aos anestésicos.

AGRAVOS DE SAÚDE	DOENÇAS MAIS FREQUENTES
Cardiovasculares	Cardiopatias, hipertensão arterial, AVC, disfunção sexual, eclampsia.
Renais	Disfunção com necessidade de hemodiálise.
Respiratórias	Asma, apneia noturna.
Endócrinas e nutricionais	Diabetes tipo II, arteriosclerose.
Obstétricas	Pré-eclampsia, eclampsia e recém-nascido com baixo peso.
Câncer	Próstata, mama, útero (cervical), mieloma múltiplo.
Infecções	HIV, tuberculose, sífilis
Cutâneas e osteolocomotoras	Artrite, osteoporose, queloides
Olho	Glaucoma de ângulo aberto
Sistema nervoso central	Doença mental, alcoolismo, tabagismo

De-Paula e Schreier (1996) (5).

**Quadro 3.** Classes de fármacos e seus efeitos na população negra.

CLASSIFICAÇÃO	FÁRMACOS UTILIZADOS E SEUS EFEITOS
Anestésico venoso	Propofol e remifentanil – maior potência hipnótica e mais lento despertar
Anestésico local	Creme tópico de lidocaína + procaína – maior tempo de latência e menor efeito analgésico
Analgésico	Paracetamol – maior toxicidade hepática; Codeína – menor atividade analgésica
Agentes de atividade no SNA	Antimuscarínico (atropina, tropicamida) – menor midríase β2-agonista – menor ação vasodilatadora na musculatura
Anti-hipertensivo	Ineficazes = inibidor da ECA (captopril, enalapril, lisinopril) Antagonistas do receptor AT1 da angiotensina (losartam, salvartam) B-bloqueadores (propranolol, metoprolol, pindolol, clonidina Escolha adequada = hidralazina, antagonista de cálcio (nifedipina, netrendipina, nimodipina), carvedilol, benztiazídico (diurético), isosorbida

De-Paula e Schreier (1996) (5).

no sentido de melhorar a abordagem pré-anestésica do paciente hipertenso e manter a sua estabilidade autonômica transoperatória.

**Mutação no gene SCN5A causa resistência à anestesia.** A síndrome de Brugada é uma condição genética rara causada por mutações do gene SCN5A, que codifica a subunidade alfa dos canais de sódio cardíacos e resulta em uma redução da corrente de entrada de íons, produzida durante o potencial de ação. No nível transmiocárdico, há uma heterogeneidade dos períodos refratários, que resulta na predisposição para o aparecimento de arritmias por reentrada. Pode ser responsável por 20 a 60% da fibrilação ventricular idiopática durante a anestesia. Os homens têm uma tendência maior para desenvolver eventos arrítmicos do que as mulheres (3).

Conforme Zúñiga e cols (2016), os anestésicos locais podem aumentar alterações devido aos bloqueadores de canais de sódio, atuando ao nível da fase 0 do potencial de ação (3). O risco de anestésicos locais nesses pacientes está diretamente relacionado ao grau de absorção sistêmica destes e, portanto, à concentração plasmática atingida. É importante manter uma comunicação direta com o paciente. Ademais, a lidocaína por via venosa deve ser usada nesses pacientes para tamponar a resposta hemodinâmica da intubação após a indução da

anestesia geral, sem incidências no segmento ST ou arritmias.

**Consideração sobre o agravamento da Esclerose múltipla a exposição a fármacos anestésicos.** Esclerose múltipla (EM) é uma doença desmielinizante do cérebro e da medula espinhal, com remissões e recaídas crônicas ou com curso progressivo. A doença incide geralmente entre 20 e 40 anos de idade e mulheres têm oito vezes mais chance de ter do que homens. A causa envolve predisposição genética (genes já identificados que regulam o sistema imunológico) e fatores ambientais, bem como infecções virais (vírus Epstein Barr), falta de exposição adequada ao sol e consequente níveis baixos de vitamina D, prolongada exposição ao tabagismo e obesidade, principalmente na fase da adolescência. Sabe-se que estresse anestésico e perioperatório são fatores que podem desencadear agravamento da EM; nesse contexto, portadores da doença submetidos a um ato anestésico-cirúrgico apresentam maior risco de disfunção neurológica comparados com não portadores (7).

Em casos como esse, o uso de bloqueadores neuromusculares representa uma preocupação e, quando imprescindíveis, seu uso deve ser feito sob estrita monitorização, haja vista a possibilidade de hiperpotassemia e os não despolarizantes devem ser evitados, principalmente se houver grande

perda muscular. A melhor opção para anestesia é a inalatória, pois não apresentam efeitos adversos na condução nervosa e a literatura vigente não os relaciona com evolução da doença (7).

**Abordagem anestésica em pacientes com Síndrome de Leigh.** A síndrome de Leigh (SL), encefalopatia necrotizante subaguda, é uma doença rara a qual causa neurodegeneração amplamente danosa. Clinicamente, caracteriza-se por uma gama de alterações que variam entre acometimentos neurológicos e quase nenhuma anormalidade. O sistema nervoso central é afetado com maior frequência e promove retardo psicomotor, convulsões, nistagmo, oftalmoparesia, atrofia óptica, ataxia, distonia ou insuficiência respiratória. Pacientes com essas afecções têm maior risco nos procedimentos cirúrgicos e anestésicos, já que causam a irritabilidade traqueal e podem exacerbar os riscos de aspiração, sibilância, dificuldade respiratória, respiração ofegante, hipoventilação e apneia. Portanto, a avaliação da conduta anestésica é crucial nessa doença rara.

Segundo Kocamanoglu e Sarihasan (2013), pacientes com SL sofrem de retardo psicomotor, panencefalite necrosante, convulsões, espasmos musculares e articulares e episódios de apneia, aumento de secreções das vias aéreas e taquipneia, pode apresentar deformidades. O paciente com esse quadro tende a precisar de terapia com oxigênio e umidificação por causa do aumento de secreção das vias aéreas após a cirurgia (8). A extubação tardia é recomendada, haja vista o favorecimento da irritação das vias aéreas devido à condição genética.

**Repleção grave durante o período de indução anestésica em paciente com síndrome de Prader-Willi.** A síndrome de Prader-Willi (SPW) é a causa mais comum de obesidade sindrômica e a frequência de ocorrência é de cerca de 1/25.000. Essa síndrome é causada pela deleção intersticial paterna da parte proximal do braço longo do 15º cromossomo, dissomia uniparental materna, anormalidades no processo de impressão e por mutações (9).

A SPW é um distúrbio genético que se caracteriza por hipotonia, obesidade, baixa estatura, retardo mental, hiperfagia, hipogonadismo, hipogonadismo e vida curta. Não há muitos relatos sobre

o manejo anestésico nesses pacientes devido à baixa sobrevida, mas os que existem relatam grande dificuldade em consequência da obesidade do paciente, o que eleva sua classificação na escala de Mallampati (9).

Dessa forma, é importante evitar a administração de anestésicos gerais nesses pacientes, mas se necessário, deve ser considerada de maneira suficiente a seleção de medicamentos e fármacos como desflurano e sevoflurano, por acumularem menos em células de gordura e os pacientes se recuperam rapidamente. Uma atenção deve ser dada à saturação dos pacientes com SPW, uma vez que, devido aos distúrbios metabólicos, eles costumam ter reações inesperadas durante os procedimentos anestésicos, além de analisar a anatomia do paciente e quais anomalias ele apresenta a fim de considerá-las durante as decisões com relação aos fármacos a serem utilizadas e aos procedimentos de prevenção ao agravamento do estado fisiológico do paciente.

**Paciente epiléptico e flutuações anormais no índice bispectral (BIS) causadas por repetidas alterações entre dois padrões de formas de onda Eletroencefalografia (EEG).** Pacientes com diagnóstico de epilepsia crônica tendem a apresentar significativas e preocupantes alterações nas ondas de EEG e BIS durante procedimentos que envolvam anestesia. Diante disso, os anestesistas dobram a atenção nesses parâmetros pois apresentam uma sensibilidade maior nos resultados (9).

Baseado em relato de caso, Chinzei e cols (2004) afirmaram que a monitoração do BIS pode não apenas fornecer informações úteis sobre o estado sedativo-hipnótico, mas também sobre o desenvolvimento de atividade anormal do EEG epileptiforme. Nesse estudo, após o início do procedimento anestésico e da incisão cirúrgica, foram detectadas reduções bruscas e oscilações no BIS do paciente. Depois, foram administrados midazolam e tiamilal IV, normalizando os valores do índice (10).

**Combate ao estado epiléptico resistente com agentes anestésicos inalatórios.** O tratamento do estado epiléptico refratário (EER) é definido como convulsões contínuas após 2 ou 3 fármacos antiepilépticos não obterem o efeito desejado. Vários agentes intravenosos

## CONCLUSÃO

As evidências disponíveis sobre a genética da resistência à anestesia versam sobre aspectos genéticos e clínicos das doenças relacionadas, demonstrando a evolução do conhecimento da genética e dos anestésicos, além de destacar as técnicas usadas nesses casos.

É notório que a existência de alterações de ordem genética pode inviabilizar o uso de determinados anestésicos e, por esse motivo, é impres-

cindível conhecer o mecanismo de ação de cada técnica de indução, bem como seus efeitos sobre a doença em questão, com base em estudos anteriores, para uma correta escolha do fármaco a ser administrado.

Vale ressaltar a dificuldade apresentada em encontrar artigos relacionados ao tema, seja pela escassez de trabalhos publicados, seja pela existência de poucos trabalhos de períodos mais recentes, justificando a não seleção de artigos pelo seu ano de publicação.

## REFERÊNCIAS

- Hase Y, Kemekura N, Nitta Y, Fujisawa T. Manejo anestésico de paciente com tetrassomia 15q para tratamento odontológico. *Rev Bras Anesthesiol.* 2018;68(4):392-395. DOI: 10.1016/j.bjane.2016.09.002
- Muri EMF, Sposito MMM, Metsavaht L. Efeitos secundários potencialmente desejáveis dos anestésicos locais. *Rev Acta Fisiátrica.* 2010;17(1):28-33.
- Zúñiga SM, Villa EDC, Candelario LQ, Portela KR. Síndrome de Brugada y anestesia regional: presentación de un caso. *MediSur.* 2016;14(6):772-775.
- Vale NB, Delfino J. Anestesia na população negra. *Rev Bras Anesthesiol.* 2003;53(3):401-418.
- De-Paula E, Schreier S. Molecular and physicochemical aspects of local anesthetic-membrane interaction. *Braz J Med Biol Res.* 1996;29(7):877-894.
- Jurd R, Arrasa M, Lambert S, Drexler B, Siegwart R, Crestani F, Zaugg M, Vogt KE, Ledermann B, Antkowiak B, Rudolph U. General anesthetic actions in vivo strongly attenuated by a point mutation in the GABAA receptor  $\beta 3$  subunit. *FASEB J.* 2003;17(2):1-21. DOI: 10.1096/fj.02-0611fje
- Zuccolotto EB, Nunes GCM, Nogueira RSL, Pagnussatt Neto E, Nociti JR. Controle anestésico de paciente com esclerose múltipla: relato de caso. *Rev Bras Anesthesiol.* 2016;66(4):414-417. DOI: 10.1016/j.bjane.2014.03.013
- Kocamanoglu IS, Sarihasan E. Abordagem anestésica em paciente pediátrico com síndrome de Leigh. *Rev Bras Anesthesiol.* 2013;63(2):220-222.
- Choi JW, Kim EJ, Min BW, Ban JS, Lee SG, Lee JH. Experience of severe desaturation during anesthetic induction period in an obese adult patient with Prader-Willi syndrome: a case report. *Korean J Anesthesiol.* 2012;62(2):179. DOI: 10.4097/kjae.2012.62.2.179
- Chinzei M, Sawamura S, Hayashida M, Kitamura T, Tamai H, Hanaoka K. Change in bispectral index during epileptiform electrical activity under sevoflurane anesthesia in a patient with epilepsy. *Anesth Analg.* 2004;98(6):1734-1736. DOI: 10.1213/01.ane.0000117282.72866.26.
- Mirsattari SM, Sharpe MD, Young GB. Treatment of refractory status epilepticus with inhalational anesthetic agents isoflurane and desflurane. *Arch Neurol.* 2004;61(8):1254-1259.
- Drasner K. Anestésicos locais. In: Katzung B, Trevor AJ. *Farmacologia básica e clínica.* 13. ed. Porto Alegre: AMGH. 2017. p. 440-454.