

ANÁLISE DE PRONTUÁRIOS DAS COMPLICAÇÕES PÓS-CIRÚRGICAS ASSOCIADAS ÀS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS ENTRE ANESTÉSICOS E ANSIOLÍTICOS

PRADO, Letícia Weiler ¹
SABEC-PEREIRA, Dayane Kelly ²

RESUMO

Interações medicamentosas são tipos especiais de respostas farmacológicas, em que os efeitos de um ou mais medicamentos são alterados pela administração simultânea ou anterior de outros. Pacientes cirúrgicos apresentam um alto índice de prevalência relacionado com interações medicamentosas potenciais. Com o considerável aumento do consumo de ansiolíticos na última década, os riscos de interações medicamentosas associadas a administração de anestésicos em cirurgias emergenciais tem desencadeado complicações pós cirúrgicas relacionadas com os sistemas cardiovascular e respiratório. Deve-se considerar que a anestesia afeta as funções cerebrais promovendo perda de consciência, capacidade de reter memória e reagir a estímulos nocivos. A margem entre anestesia cirúrgica e depressão respiratória e circulatória potencialmente nocivas é estreita. Este estudo apresenta-se como um estudo qualitativo e exploratório, no qual foi realizada a avaliação de prontuários pós-cirúrgicos que apresentam interações entre ansiolíticos e anestésicos e suas principais complicações. O objetivo deste estudo foi analisar as disfunções pós-cirúrgicas decorrentes da interação dos anestésicos com ansiolíticos e relacionar os riscos de utilização de medicação pré cirúrgica com as complicações pós-cirúrgicas. Nos prontuários analisados, observou-se que as principais complicações apresentadas pelos pacientes em período pós-operatório, após interação entre os fármacos, foram distintas e baseadas nos procedimentos realizados com uso de medicamentos. Entre as complicações que se destacaram a parada cardiorrespiratória e a hipertensão, foram ocasionadas principalmente com interação do benzodiazepínico midazolam e do anestésico geral propofol®. Conclui-se que é de fundamental importância o conhecimento da natureza, riscos e gravidade das interações entre fármacos para evitar possíveis desfechos desfavoráveis.

PALAVRAS-CHAVE: Anestésicos. Ansiolíticos. Interações medicamentosas.

ANALYSIS OF MEDICAL RECORDS OF POSTOPERATIVE COMPLICATIONS ASSOCIATED WITH DRUG INTERACTIONS OF SURGICAL ANESTHETICS WITH ANXIOLYTICS

ABSTRACT

Drug-drug interactions are special types of pharmacological responses, in which the effects of one or more drugs are altered by the simultaneous or previous administration of others. Surgical patients have a high prevalence rate related to potential drug interactions. With the considerable increase in the consumption of anxiolytics in the last decade, the risks of drug interactions associated with the administration of anesthetics in emergency surgery has triggered post-surgical complications related to the cardiovascular and respiratory systems. It should be considered that anesthesia affects brain functions promoting loss of consciousness, ability to retain memory, and react to noxious stimuli. The margin between surgical anesthesia and potentially harmful respiratory and circulatory depression is narrow. The study is a qualitative, exploratory study that evaluated post-surgical medical records that presented interactions between anxiolytics and anesthetics, in search of the main complications caused by this drug interaction. The objective was to analyze the post-surgical dysfunctions resulting from the interaction between anesthetics and anxiolytics, demonstrating the risks of using pre-surgical medication, as well as the severity of post-surgical complications. In the analyzed medical records it was observed that the main complications presented by patients in the post-surgical period after the interaction of surgical anesthetics and anxiolytics were distinct based on the procedures performed and on the interactions of the drugs used. The complications that stood out in the study were cardiorespiratory arrest and hypertension, with main interaction of the benzodiazepine midazolam and the general anesthetic propofol®. We conclude that it is of fundamental importance to know the nature, risks, and severity of drug interactions.

KEYWORDS: Anesthetic. Anxiolytics. Drug interactions.

¹ Acadêmica do 10º período do curso de Medicina do Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz. E-mail: lwprado@minha.fag.edu.br – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0797-0902> - Cascavel, Paraná, Brasil.

² Docente da Faculdade Biopark. E-mail: daya_ks@hotmail.com – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8886-4668> - Toledo, Paraná, Brasil.

1. INTRODUÇÃO

A anestesia geral é uma perda de consciência induzida, reversível e controlada, que ocasiona estado de sedação, analgesia, amnésia e paralisia do músculo (MORENO; MORENO, 1999). Os medicamentos inseridos neste cenário são denominados de anestésicos cirúrgicos. Após procedimentos operatórios é durante o período de recuperação, que o paciente fica vulnerável às complicações que envolvem os sistemas respiratório, cardiovascular, termorregulador, tegumentar, sensorial, locomotor, urinário, digestório e imunológico, além do Sistema nervoso central que controla todo o estado emocional (POPOV; PENICHE, 2009).

As interações medicamentosas ocorrem quando dois ou mais medicamentos administrados ao paciente interferem entre si potencializando ou abolindo o efeito terapêutico de um ou mais dos medicamentos ingeridos pelo indivíduo. Os efeitos adversos podem ser de grau leve, moderado ou grave, ou ainda levar a óbito (SUCAR, 2003), sendo responsáveis por 5 a 20% das reações adversas relacionadas com os fármacos (RANG; RITTER; FLOWER, 2016).

O fármaco Fentanil® é um opioide classificado como agonista (BENSENÖR; CICARELLI, 2003), que apresenta curta ação e rápido início de ação. Na anestesia, os opióides são capazes de bloquear as respostas à laringoscopia e intubação, sendo este efeito dose dependente, além de induzirem a rigidez muscular, de provável mecanismo central (BENSENÖR; CICARELLI, 2003). Este fármaco pode vir a interferir na função do sistema respiratório induzindo a depressão respiratória dose dependente. Em relação aos fármacos benzodiazepínicos, estes agem no sistema gabaérgico, facilitando sua ação inibitória. Atuam como depressores do sistema nervoso central (LEONARDI; AZEVEDO; OLIVEIRA, 2017) e desempenham a ação ansiolítica, sedativa, relaxante muscular e anticonvulsivante (BERNIK, 1999).

Quando são administrados Fentanil® em conjunto com o uso prévio de ansiolíticos benzodiazepínicos existe uma grande possibilidade de ocorrer diversas disfunções pós-cirúrgicas. Neste contexto, em procedimentos operatórios se faz necessário explicar e conscientizar o paciente dos riscos do uso de medicação pré-cirúrgica quando associadas ao uso de anestésicos e medicamentos pós-cirúrgicos. O intuito desta anamnese é, conscientizar e reduzir impactos à saúde dos pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

Muitos dos problemas relacionados aos medicamentos são causados por interações medicamentosas. O termo se refere à interferência de um fármaco na ação de outro ou de um alimento

ou nutriente na ação de medicamentos (HUSSAR, 2000). Anestesiologistas cada vez mais se deparam com pacientes que chegam para a avaliação anestésica em uso de cerca de dez ou mais medicamentos diferentes (ODA; MIZUTANI; HASE, 1999). O potencial para interação medicamentosa aumenta exponencialmente com a quantidade de medicamentos administrados ao paciente, devendo ser uma das preocupações de quem vai anestesiá-lo (MILLER, 1973).

Efeitos farmacológicos múltiplos, prescrições múltiplas, não compreensão do paciente em relação ao tratamento farmacológico, uso abusivo de medicamentos, desinformação dos prescritores e uso de medicamentos por automedicação são fatores que contribuem para a ocorrência de interações medicamentosas (LISBOA, 2000).

Em relação as respostas terapêuticas esperadas são prejudicadas devido a alterações tanto no ponto de vista farmacocinético quanto farmacodinâmico. Interações farmacocinéticas ocorrem quando for constatada a possibilidade de interferência de um dos fármacos nos processos de absorção, distribuição, metabolização e excreção de outro. Em relação a farmacodinâmica, quando fármacos de efeitos semelhantes ou contrários são administrados conjuntamente, os fármacos de ação semelhante podem apresentar um efeito sinérgico, ao passo que a coadministração dos que apresentam ações contrárias podem resultar em antagonismo (HUSSAR, 2000).

Os profissionais de saúde vêm assumindo uma preocupação diferenciada em relação as interações medicamentosas, em especial em pacientes clinicamente relevantes, uma vez que a busca por segurança dos medicamentos não pode ser descartada ou subestimada (YUNES; COELHO; ALMEIDA, 2011). A presença dessas é um risco permanente em hospitais e a utilização de programas informatizados parece ser a forma mais efetiva de identificá-las (MARTI; KOLSTER; KOLSTER, 1992).

As interações medicamentosas são classificadas como menores, moderadas e maiores ou graves. As menores são aquelas que causam efeitos clínicos restritos, e em geral não requerem mudanças na terapia medicamentosa. As moderadas, são aquelas interações que resultam em alterações do quadro clínico do paciente, requerendo mudanças no tratamento. As maiores ou graves são as que requerem intervenção médica para minimizar ou prevenir as reações adversas clinicamente relevantes com potencial risco de morbidade relacionada ao medicamento (YUNES; COELHO; ALMEIDA, 2011).

Os grupos com maior suscetibilidade a interações medicamentosas incluem pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos, idosos, imunodeprimidos, e internados em unidade de terapia intensiva (UTI). Em especial nas internações hospitalares, em que os pacientes são submetidos a um maior número de drogas devido a fragilidade de suas condições clínicas (LIMA; CASSIANI, 2009).

O procedimento de anestesia é definido como a suspensão geral ou parcial da sensibilidade,

espontânea, em decorrência de problemas neurológicos, ou induzida por um agente anestésico. É dividida em quatro estágios de depressão do sistema nervoso central (SNC), sendo: estágio I definido em um primeiro momento por analgesia sem amnésia, posteriormente nesse estágio, ocorre a amnésia. O estágio II é da excitação, durante esse estágio, o paciente parece delirante, porém se apresenta totalmente amnésico, como características clínicas a respiração é rápida, há elevação da frequência cardíaca e da pressão arterial. No estágio III caracteriza-se por anestesia cirúrgica. Neste estágio III, ocorre modificações da respiração e da frequência cardíaca o que passa a ser mais lenta até a respiração espontânea cessar. E no estágio IV tem-se depressão medular o que representa grave depressão do SNC, sem suporte circulatório e respiratório, a morte é inevitável (EILERS; YOST, 2017).

Assim, a anestesia geral é classificada como um estado não natural decorrente de uma depressão do sistema nervoso central, no qual o paciente perde a consciência, a capacidade de reter memória, sentir dor e reagir a estímulos nocivos, tendo preservadas as funções de vital importância (PRYS-ROBERTS, 1996). Este procedimento é controlado e suprimido reversivelmente por meio de uma variedade de drogas depressoras do sistema nervoso central denominados de anestésicos gerais que tem como função deprimirem progressivamente a consciência, até o estado de anestesia geral com inconsciência, impedindo o aprendizado e o processamento de informações em alto nível (BAILEY; JONES, 1997). As anestésias parciais são aquelas cujo comprometimento da sensibilidade abrange apenas áreas do corpo sem ser acompanhado de inconsciência (SALZANO, 1968). A maioria dos anestésicos potencializam a ação do GABA sobre os receptores GABA A (OLSEN; LI, 2011).

Em relação ao funcionamento celular, os anestésicos potencializam a ação GABA, além de reduzir a excitação e inibir a transmissão sináptica excitatória. A inibição da formação reticular mesencefálica, dos núcleos de distribuição sensitivos talâmicos e em menor proporção, partes do córtex, resulta em inconsciência e analgesia. Alguns anestésicos resultam em inibição a nível medular, refletindo em perda das respostas reflexas a estímulos de dor. Mesmo em baixas concentrações provocam amnésia de curto prazo. Quando a concentração é aumentada, todas as funções cerebrais são progressivamente afetadas, incluindo o controle motor, a atividade reflexa, a respiração e a regulação autônoma (RANG; RITTER; FLOWER, 2016).

Sobre os efeitos dos anestésicos gerais, em concentrações elevadas afetam todas as partes do SNC, o que pode levar a insuficiência respiratória. A margem de segurança entre a anestesia cirúrgica e a depressão respiratória e circulatória é pequena, potencializando o risco de morte (RANG; RITTER; FLOWER, 2016). Também reduzem o impulso ventilatório e os reflexos que mantêm a desobstrução das vias aéreas, portanto é extremamente necessário manter a permeabilidade das vias respiratórias após a indução da anestesia (WOURDEN; MILLER, 2012).

No evento de indução anestésica ocorre a redução da pressão arterial sistêmica, o que causa ação vasodilatadora direta, depressão do miocárdio, ou ambas. Além disso, a maioria dos anestésicos reduz a contratilidade cardíaca, o que pode ocasionar um aumento da morbidade perioperatória, incluindo complicações cardíacas, infecções e comprometimento da coagulação (PATEL; PATEL; ROTH, 2011).

Os anestésicos gerais são divididos pela sua forma de administração, inalatórios ou intravenosos. É necessário distinguir os anestésicos inalatórios em voláteis ou gasosos. Os voláteis devem administrados por meio de vaporizadores, esses diminuem a atividade metabólica e o fluxo sanguíneo cerebral e também causam vasodilatação cerebral, o que pode aumentar o fluxo sanguíneo no cérebro. O efeito final é dependente de sua concentração, sendo que os mais potentes, causam alterações no eletroencefalograma (EILERS; YOST, 2017). Os anestésicos intravenosos possibilitam rápida indução, sendo necessária cautela em sua administração para evitar depressão bulbar grave, que é dificilmente reversível (WOURDEN; MILLER, 2012).

Estudos relatam que as complicações apresentadas pelos pacientes em período de recuperação anestésica são hipotensão e hipertensão arterial, bradicardia e taquicardia, bradipneia, hipotermia, alteração na respiração, hipoxemia, alteração do nível de consciência, náusea, vômito e dor. As complicações mais frequentes são hipotermia, dor e hipoxemia (NUNES; MATOS; MATTIA, 2014).

Entre os anestésicos mais utilizados em centros cirúrgicos, o Fentanil® mesmo sendo um analgésico opióide pode ser usado como agente anestésico único com oxigênio em determinados pacientes de alto risco, como os submetidos a cirurgia cardíaca ou certos procedimentos neurológicos e ortopédicos difíceis. Este pode ocasionar interações pós-cirúrgicas por seu uso concomitante com Benzodiazepínicos. O Fentanil® é um dos analgésicos opióide mais utilizado em anestésias, apresenta ação muito curta e rápido início de ação (STANLEY; ALLEN; BRYAN-BROWN, 1989). É também o analgésico de escolha para pacientes que apresentam instabilidade, sintomas de liberação de histamina após o uso de morfina ou que possuem alergia a este fármaco (BENSENÖR; CICARELLI, 2003). O fentanil é um derivado sintético da fenilpiperidina 100 vezes mais potente que a morfina e 500 vezes mais lipossolúvel, facilitando sua passagem através da barreira hematoencefálica. São administradas baixas doses para o tratamento de dor associada a cirurgias pequenas. Doses mais altas são administradas para inibir a resposta simpática a estímulos em procedimentos como a laringoscopia e intubação traqueal (TRIVEDI; SHAIKH; GWINNUTT, 2013).

Esta medicação é capaz de produzir depressão respiratória de intensidade dose-dependente. Em doses muito elevadas, pode causar profunda sedação, inconsciência e rigidez muscular, o que pode afetar a ventilação (TRIVEDI; SHAIKH; GWINNUTT, 2013). O que pode associar-se com bradicardia, hipotensão ocasional e depressão respiratória (GOZZANI, 1994).

O uso de ansiolíticos e hipnóticos tem aumentado consideravelmente na última década (HOLLINGWORTH; SISKIN, 2010). Os fármacos ansiolíticos reduzem a ansiedade e promovem efeito calmante. Os hipnóticos produzem sonolência e estimulam o início e a manutenção do estado de sono. Envolvem depressão mais pronunciada do SNC do que a sedação. Dependendo da dose cada fármaco difere no grau de depressão do SNC (TREVOR, 2017).

Os benzodiazepínicos têm destaque especial e fazem parte do grupo de psicotrópicos mais utilizados na prática clínica. Isso devido sua utilização como medicação ansiolítica, hipnótica, anticonvulsivante e relaxante muscular (CORREIA; ALVES, 2002), bem como no tratamento da mania e da discinesia tardia induzida por neurolépticos (BERNIK, 1999). São indicados para tratamento de ansiedade, insônia e epilepsia (GRIFFIN; KAYE; KAYE, 2013). Sua ação interfere no sistema nervoso central inibindo o neurotransmissor GABA, acentuando assim seu efeito depressor (LEONARDI; AZEVEDO; OLIVEIRA, 2017), apresenta efeito ansiolítico ao inibir as sinapses do sistema límbico, região responsável por controlar o comportamento emocional (FORMAN; CHOU; STRICHARTZ, 2012). Esses medicamentos quando administrados no paciente apresentam rápido início de ação, poucos efeitos colaterais e boa margem de segurança (SANTOS, 2009). A segurança relativa dos benzodiazepínicos provém de sua eficácia limitada na modulação dos receptores GABA A (FENTANIL, 2014).

O uso concomitante de Fentanil[®] e depressores do SNC, especialmente benzodiazepínicos ou medicamentos relacionados em pacientes com respiração espontânea, podem aumentar o risco de sedação profunda, depressão respiratória, coma e morte (FENTANIL, 2014). Altas doses de benzodiazepínicos raramente provocam morte, a não ser que sejam administradas com outros fármacos ou substâncias, como etanol, depressores do SNC, analgésicos opióides ou antidepressivos tricíclicos. Quando associados a opióides, pode ocorrer potencialização sinérgica de sedação e depressão respiratória, estes são fatores importantes para procedimentos cirúrgicos e seguros garantindo a qualidade de vida do paciente.

3. METODOLOGIA

O estudo foi realizado por 6 (seis) meses, com avaliação de 200 prontuários pós-cirúrgicos de pacientes que estavam em uso de ansiolíticos e que foram submetidos a anestesia geral. O método de seleção dos pacientes foi realizado por meio do sistema automatizado de prontuários do Hospital São Lucas da Cidade de Cascavel-Paraná. Os critérios de inclusão para pesquisa foram os prontuários de pacientes que realizavam uso contínuo de ansiolíticos da classe de benzodiazepínicos há no mínimo 6 meses e que foram submetidos a procedimento cirúrgico, sendo realizada a anestesia geral sem

suspender previamente o uso do ansiolítico. Os critérios de exclusão foram os prontuários de pacientes que não estavam usando ansiolíticos e pacientes menores de 18 anos de idade.

O estudo busca analisar possíveis complicações pós-cirúrgicas entre o uso de anestésicos e ansiolíticos, ocasionando comprometimento hemodinâmico nos pacientes em até 48 horas após sua administração medicamentosa.

A partir dos prontuários selecionados, realizou-se uma análise retrospectiva que buscou dados como: complicações pós-cirúrgicas; presença de doenças prévias; duração da anestesia; medicamentos associados. Obtidas estas informações dos prontuários, foi realizada uma análise estatística descritiva qualitativa e quantitativa, por meio da tabulação dos dados obtidos através de planilhas do software Microsoft Excel, com o objetivo de verificar aspectos relevantes à pesquisa.

Esta pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética e Pesquisas com Seres Humanos do Centro Universitário FAG, sendo aprovado pelo CAAE nº 42307021.6.0000.5219.

4. ANÁLISE E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Em resultado à esta pesquisa, dos 204 prontuários analisados do Hospital São Lucas da cidade de Cascavel, 96 foram procedimentos cirúrgicos realizados no sexo feminino e 108 no sexo masculino, nas mais diversificadas situações cirúrgicas. Todos os pacientes selecionados estavam em uso de anestésicos e ansiolíticos/sedativos para procedimentos cirúrgicos.

Para embasar a associação de medicamentos, analisou-se a lista de padronização dos fármacos do hospital e destacou-se os anestésicos mais utilizados dentro do centro cirúrgico, assim como os ansiolíticos/sedativos. Dentre os anestésicos (Tabela 1) o mais utilizado destacou-se o Propofol® e entre os ansiolíticos/sedativos (Tabela 2) o medicamento Zolpidem® na concentração de 10 mg como sendo o mais administrado, seguindo pela sedação do Diazepam® nas concentrações de 10 mg e o diazepam líquido 5mg/ml dependendo do paciente.

Tabela 1 – Lista de padronização de Anestésicos.

Nome do medicamento	Concentração	Mecanismo de ação	Interações medicamentosas
Propofol®	10 mg/ml	Agonista GABA a	Pode ter os efeitos depressores do SNC aumentados por outros medicamentos depressores do SNC Atracúrio não deve ser administrado na mesma via IV antes de eliminar indícios de Propofol®
Etomidato	2 mg/ml	Estimula receptores GABA a	Aumenta efeitos depressores com: antidepressivos tricíclicos; outros fármacos com efeito depressor sobre o SNC Efeito hipnótico potencializado por sedativos
Cetamina	5 mg/ml	Antagonista não competitivo NMDA	Ação aumentada por: barbiturato
Midazolam	5mg/mL	Potencializador GABA	Doses repetidas de carbamazepina ou fenitoína resultaram na diminuição plasmática de Midazolam Ácido valproico aumenta a concentração de midazolam Depressão respiratória quando uso com opioides, barbitúricos, ansiolíticos e antidepressivos
Fentanil	50 mcg/ml	Agonista opióide	Inibidores da MAO podem potencializar seus efeitos Ação aumentada por benzodiazepínicos Aumenta depressão do SNC com medicamentos depressores do SNC
Sufentanil	1 mcg/mL	Agonista opióide	Risco de bradicardia ou hipotensão aumentado por bloqueadores beta-adrenérgicos Potencialização de depressão respiratória em uso concomitante de barbitúricos, benzodiazepínicos, depressores do SNC
Remifentanil	50 mcg/ml	Agonista opióide	Efeito sinérgico com analgésicos (Isoflurano, propofol®, tiopentaol) e midazolam
Lidocaína	20 mg/ml	Bloqueador dos canais de cálcio de voltagem dependente	Aumenta os efeitos hipnóticos de propofol®
Cisatracurio	2 mg/ml	Age sobre receptores colinérgicos, bloqueando a transmissão neuromuscular	Ação diminuída por anticonvulsivantes e succinilcolina Alteração na ação com bloqueadores neuromusculares não despolarizantes Ação aumentada com anestésicos gerais
Atracurio	10 mg/mL	Bloqueador neuromuscular competitivo e não despolarizante	Aumenta o bloqueio neuromuscular com o uso concomitante de anestésicos inalatórios, como halotano, isoflurano e enflurano Interação com relaxantes musculares despolarizantes
Rocuronio	10 mg/ml	Antagonista colinérgico	Efeito muscular prolongado com anestésicos gerais Grau e tempo de bloqueio neuromuscular diminuídos por anticonvulsivantes
Succinilcolina	50 mg/mL	Liga-se ao receptor nicotínico e atua como a acetilcolina	Pode aumentar de ação de vecurônio Neostigmina pode diminuir sua ação Aumentam o bloqueio neuromuscular em uso com lidocaína e carbonato de lítio
Pancuronio	2 mg/ml	Antagonista colinérgico	Ação aumentada por quinidina e procainamida Aumenta o efeito de digitálicos

Fonte: Dados da Pesquisa

Tabela 2 – Lista de padronização dos ansiolíticos/sedativos.

Nome do medicamento	Concentração	Mecanismo de ação	Interações medicamentosas
Zolpidem	10 mg	Agonista GABA a	Uso concomitante com benzodiazepínicos aumenta risco de sedação, depressão respiratória e óbito Aumento de depressão do SNC com uso de antipsicóticos, hipnóticos, ansiolíticos, antidepressivos Inibidores da CYP450 podem aumentar a atividade do Zolpidem
Diazepam	10mg	Potencializador GABA a	Pode aumentar concentração e os riscos de efeitos adversos de fluoxetina, ácido valpróico, dissulfiram Pode aumentar nível de digoxina
Diazepam	5mg/ml	Potencializador GABA a	Pode aumentar concentração e os riscos de efeitos adversos de fluoxetina, ácido valpróico, dissulfiram Pode aumentar nível de digoxina
Diazepam	5mg	Potencializador GABA a	Pode aumentar concentração e os riscos de efeitos adversos de fluoxetina, ácido valpróico, dissulfiram Pode aumentar nível de digoxina
Alprazolam	0,25 mg	Potencializador GABA a	Pode aumentar os efeitos depressores do SNC com medicamentos depressores do SNC Interação com fluoxetina Ação diminuída por carbamazepina
Alprazolam	0,5 mg	Potencializador GABA a	Pode aumentar os efeitos depressores do SNC com medicamentos depressores do SNC Interação com fluoxetina Ação diminuída por carbamazepina
Bromazepam	3 mg	Potencializador GABA a	Efeito intensificado por neurolépticos, antidepressivos, hipnóticos e analgésicos
Bupropiona	150 mg	Inibidor seletivo da recaptção de catecolaminas (noradrenalina e dopamina)	A coadministração com carbamazepina, fenobarbital, fenoína ou inibidores do metabolismo podem afetar sua atividade clínica Coadministração de digoxina diminui os níveis de digoxina
Clobazam	10 mg	Potencializador GABA a	Efeito potencializado por antidepressivos, anticonvulsivantes, antipsicóticos e hipnóticos
Flunitrazepam	1 mg	Potencializador GABA a	Efeito potencializado por antidepressivos, anticonvulsivantes, antipsicótico e hipnóticos
Lorazepam	2 mg	Potencializador GABA a	Depressão respiratória quando coadministrados com opióides, barbitúricos, antipsicóticos, sedativos/hipnóticos, ansiolíticos, antidepressivos, sedativos, anticonvulsivantes e anestésicos. Uso concomitante de clozapina pode provocar sedação intensa, salivação excessiva e ataxia Administração concomitante de valproato pode resultar em aumento das concentrações plasmáticas e redução do clearance do lorazepam

Fonte: Dados da Pesquisa

Os resultados desta pesquisa evidenciaram que as principais complicações apresentadas pelos pacientes em período pós-operatório, com interação de anestésicos cirúrgicos e ansiolíticos, foram distintas baseadas nos procedimentos realizados e nas interações dos medicamentos utilizados. Neste estudo, observou-se associação entre o gênero masculino e a presença de interações medicamentosas dado justificado devido a maioria dos prontuários selecionados serem de pacientes do gênero masculino. A variante idade é considerada fator de risco para possíveis interações, sendo que quanto maior a idade do paciente, maior a incidência das complicações, dado este que corroboram com outros estudos (LIMA; CASSIANI, 2009). Em relação ao tempo de internação, os pacientes que passam mais tempo em uma unidade de tratamento pós-operatório, são mais expostos a possíveis acontecimentos, por estarem mais susceptíveis a associações medicamentosas, com aumento do número de medicamentos prescritos e suas possíveis interações.(LIMA; CASSIANI, 2009).

Em relação aos prontuários dos pacientes inseridos na pesquisa, observou-se que os pacientes submetidos a procedimentos com anestesia geral associados a administração do fármaco propofol® com uso concomitante do fármaco ansiolítico midazolam, tiveram como complicações em sua maioria paradas cardiorrespiratórias, tendo por definição a cessação súbita da atividade mecânica do coração, além da ausência de pulso e de movimentos respiratórios. Portanto, a maioria dos casos foram fatais. Observando este cenário de complicações, a estratificação de risco cardiovascular se faz necessária para identificar pacientes sob alto risco, alguns dos principais fatores de risco devem ser analisados como: doença instável das artérias coronárias, arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca e doença valvar cardíaca. (DAHER *et al*, 2012).

Quando avaliados os procedimentos de broncoscopia, pode-se elencar um alto índice de choque séptico (foco pulmonar) principalmente em cirurgia de aneurisma circulatório anterior, perda de drive respiratório, pupila midriática e hipotensão, dados estes que corroboram com a associação em sua maioria aos medicamentos que agem no sistema nervoso central (LIMA; CASSIANI, 2009).

Neste estudo, o fármaco midazolam obteve destaque quando associado ao propofol® desencadeando uma maior incidência de risco cardiovascular e sedação em pacientes pós-cirúrgicos, estes efeitos corroboram com outros estudos relacionados ao uso do midazolam (NASCIMENTO; MODOLO, 2007). Uma outra complicação observada ao uso do propofol® com o midazolam foi o aumento dos efeitos depressores do sistema nervoso central, podendo aumentar a sedação (PROPOFOL, 2017).

Em relação a administração de diazepam em anestesia geral com propofol®, foram observados diferentes desfechos baseados em procedimentos distintos. Nos prontuários analisados observou-se parada cardiorrespiratória em cirurgia de pé diabético, crise convulsiva em cirurgia de drenagem de hematoma subdural crônico, crise hipertensiva e fibrilação atrial em troca de valva cardíaca, confusão mental em cirurgia para amputação do terço médio da perna esquerda, pico febril em cirurgia de descompressão de artrodese lombar e episódios de dor e insônia em cirurgia de ombro esquerdo. Na pesquisa, destacou-se o alto risco cardiovascular da associação, dados discordantes em relação a um estudo acerca do diazepam (NASCIMENTO; MODOLO, 2007).

A administração do fármaco escitalopram em anestesia com a associação do fármaco lidocaína para procedimentos de inserção de marcapasso cardíaco, teve como complicações clínicas o choque cardiogênico. Em análise de prontuários de pacientes que foram submetidos a anestesia raquimedular e sedação, para retroversão por fratura de fêmur direito, observou-se que o paciente apresentou pirose e êmese e teve que ser submetido a transfusão sanguínea durante procedimento cirúrgico. Outro prontuário analisado onde foi realizado anestesia geral com propofol® para troca valvar mitral, o desfecho foi hipertensão. A associação de escitalopram com anestesia geral com propofol® e com

lidocaína, segundo os dados encontrados ocasionaram complicações cardiovasculares. Dados estes, discordantes de outros estudos, que discorrem sobre os poucos efeitos colaterais da medicação e da tolerabilidade da mesma (ZOMKOWSKI, 2012). Entretanto, em procedimento com anestesia geral para apendicectomia, observou-se movimentos mastigatórios sem controle, o que sugere modificação na contração dos músculos da mastigação. Eventos sistêmicos como: reflexo do vômito, estímulo da tosse, tônus do esfíncter esofágico inferior são reduzidos na anestesia, sendo assim, a regurgitação passiva e a ativa podem ocorrer, nesse quesito a introdução da intubação endotraqueal reduz a mortalidade por aspiração durante a anestesia geral. (WOURDEN; MILLER, 2012). O fármaco citalopram associado com anestesia raquimedular para reconstrução de quadril direito, ocasionou hipertensão em pacientes pós-cirúrgicos.

O fármaco paroxetina quando administrados em procedimentos cirúrgicos com anestesia geral associado ao fármaco etomidato para correção de aneurisma de aorta ascendente, ocasionou como complicação pós-cirúrgica parada cardiorrespiratória não fatal. O que corrobora com estudos acerca do etomidato, que pode levar a parada cardíaca (ETOMIDATO, 2018). Os mesmos fármacos administrados em procedimento cirúrgico com anestesia raquimedular para colpoperineoplastia anterior e posterior no sexo feminino, teve como complicações sangramento vaginal.

A administração do fármaco bupropiona com anestesia geral para retirada de próteses após necrose areolar, resultou em trombose venosa profunda em veia ilíaca femoral esquerda. O fármaco sertralina associado com anestesia raquimedular para artroplastia de quadril esquerdo, teve como relato de complicações o tromboembolismo pulmonar. Dados estes que corroboram com outros estudos que comprovam que a tromboembolia venosa é a complicação de procedimentos cirúrgicos mais comum e potencialmente letal (RASSAM *et al*, 2009).

Em relação a administração do fármaco fluoxetina com anestesia raquimedular associada com a lidocaina em anestesia geral e propofol®, o procedimento de histerectomia total, gerou bradicardia e hipotensão durante o procedimento cirúrgico, tais complicações podem ser reforçadas também por outros relatos de sangramento anormal com inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS) (SERTRALINA, 2019).

O fármaco duloxetina com anestesia raquimedular associada a lidocaína para correção de fratura trocântérica ocasionou quadro confusional, que pode ser explicado pelo maior risco de hiponatremia com o uso desta medicação segundo estudos (GANDHI; SHARIFF; JAISHI, 2017). Outro caso avaliado, foi da associação do fármaco desvenlafaxina com anestesia geral venosa para microcirurgia de meningeoma gerou dor e dormência em membro superior direito, além de cefaleia e paresia de membro inferior esquerdo.

A administração de zolpidem® concomitante a anestesia raquimedular com lidocaína por caso

de gravidez ectópica gerou sangramento vaginal. Em conjunto com sedação para colocação de mirena, gerou cólica e cafaieira. Em anestesia raquimedular para correção de hálux valgo, gerou episódios de êmese. Nos procedimentos de anestesia geral com o fármaco etomidato para drenagem de hematoma subdural ocasionou a redução de consciência, hiperglicemia e paresia de dimídio direito, isto pode ser explicado pelo efeito da medicação com interação com outro fármaco sedativo, que pode resultar em maior sedação, depressão respiratória, coma e óbito (ZOLPIDEM, 2019). Em raquianestesia para procedimento de dermolipectomia, gerou necrose de parede abdominal e febre.

De modo geral, a monitorização do paciente, ajuste de dose e dos medicamentos e adequação dos horários de administração, são algumas das propostas para evitar possíveis interações medicamentosas, preservando o bem estar do paciente pós-cirúrgico e suas possíveis complicações por associações medicamentosas (SEHN *et al*, 2001).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As análises de prontuários realizadas para o presente trabalho, retratam um cenário, onde poucos são os estudos clínicos e pré-clínicos sobre os efeitos colaterais da interação de anestésicos cirúrgicos com ansiolíticos. Este dado retrata a importância de pesquisas atuais necessárias para o melhor conhecimento das interações medicamentosas em procedimentos pós-cirúrgicos, levando em consideração que as investigações sobre o tema são lentas, quando relacionadas com o ritmo frenético das indústrias farmacêutica em desenvolvimento de novos fármacos, com diferentes mecanismos de ação e interações diversas que devem ser melhor detalhadas.

O reconhecimento de interações medicamentosas possibilita evitar situações de insucesso ou minimizar toxicidade medicamentosa e possíveis complicações pelo ajuste do esquema medicamentoso ou pelo uso de fármacos alternativos. Conhecer a natureza, o risco e a gravidade de se associar um medicamento a outro pode ser viável na prescrição, dispensação e administração dos medicamentos. O que justifica a maior atenção nos procedimentos cirúrgicos, por se tratar de uma suscetibilidade maior de interações medicamentosas, devido ao uso concomitante de outras classes farmacológicas e que quando associadas desencadeiam reações adversas e em alguns casos leva o paciente à óbito.

Embora nem todas as interações medicamentosas possam ser prevenidas, a difusão do conhecimento para os profissionais de saúde, possibilita uma menor incidência de complicações, sendo de fundamental importância a compreensão dos fatores de risco, assim como: o mecanismo de ação, associados à divulgação das interações medicamentosas mais frequentes e relevantes a prática clínica, constituindo um dos principais instrumentos de prevenção de complicações e garantindo a

qualidade de vida do paciente.

REFERÊNCIAS

BAILEY, A. R.; JONES, J. G. Patients' memories of events during general anaesthesia. **Anaesthesia: Peri-operative medicine, critical care and pain**, Cambridge, v. 5, n. 52, p. 460-476, janeiro 1997. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9165967/>>. Acesso em: 21 abr. 2021.

BENSENÖR, F. E. M.; CICARELLI, D. Sedação e analgesia em terapia intensiva, 2003. 680-693. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rba/a/jQHztgdgKfs5gKX7SPd4HrQx/abstract/?lang=pt>>. Acesso em: 26 abr. 2021.

BERNIK, M. A. Benzodiazepínicos: quatro décadas de experiências. **EdUSP**, 1999.

CORREIA, J. M.; ALVES, T. C. Hipnóticos. In: SILVA, P. **Farmacologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p. 357-366.

DAHER, M. et al. Parada Cardíaca Súbita em Anestesia Geral Como a Primeira Manifestação da Origem Anômala de Artéria Coronária Esquerda. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 62, n. 6, p. 878-884, dezembro 2012. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rba/a/h5wKFcvDdS5mMG37yStvx5g/abstract/?lang=pt>>. Acesso em: 01 mai. 2021.

EILERS, H.; YOST, S. Fármacos que agem no sistema nervoso central. In: KATZUNG, B. G.; TREVOR, A. J. **Farmacologia Básica e Clínica**. [S.l.]: McGraw Hill, 2017. p. 421-439.

ETOMIDATO®. **Cristália Produtos Químicos Farmacêutica Ltda**, 2018. Bula do medicamento. Disponível em: <https://www.cristalia.com.br/arquivos_medicamentos/294/Etomidato%202mg%20ml%20Profissional%20-%2022.2789%20III-18.pdf>. Acesso em: 10 mai. 2020.

FENTANIL®. **Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda**, 2014. Bula do medicamento. Disponível em: <[https://buladeremedio.net/janssen_cilag_farmaceutica ltda/4/fentanil#:~:text=Fentanil%C2%AE%20%C3%A9%20um%20analg%C3%A9sico,IV\)%20de%20at%C3%A9%20100%20mcg.](https://buladeremedio.net/janssen_cilag_farmaceutica ltda/4/fentanil#:~:text=Fentanil%C2%AE%20%C3%A9%20um%20analg%C3%A9sico,IV)%20de%20at%C3%A9%20100%20mcg.)>. Acesso em: 15 mai. 2021.

FORMAN, S. A.; CHOU, J.; STRICHARTZ, G. R. Farmacologia da neurotransmissão GABAérgica e Glutamatérgica. In: GOLAN, D. E.; TASHJIAN JR., A. H. **A base fisiopatológica da farmacologia**. Philadelphia: GEN, 2012. p. 374-415.

FREUND, F.; MARTIN, W.; WONG, K. Abdominal muscle rigidity induced by morphine and nitrous oxide. **Anesthesiology**, 1973. 358-362. Disponível: <<https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/38/4/361/22401/Abdominal-muscle-Rigidity-Induced-by-Morphine-and>>. Acesso em: 15 mai. 2021.

GANDHI, S.; SHARIFF, S.; JAISHI, A. Second-Generation Antidepressants and Hyponatremia Risk: A Population-Based Cohort Study of Older Adults. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 69, n. 1, p. 87-96, janeiro 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27773479/>>. Acesso em 21 abr. 2021.

GOZZANI, J. L. Opióides e antagonistas. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, p. 65-73, 1994. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-166627>>. Acesso em 25 abr. 2021.

GRIFFIN, C. E.; KAYE, A. M.; KAYE, A. D. Benzodiazepine Pharmacology and Central Nervous System - Mediates Effects. **Ochsner Journal**, p. 214-223, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3684331/>>. Acesso em 29 abr. 2021.

HOLLINGWORTH, S. A.; SISKIN, D. J. Anxiolytic, hypnotic and sedative medication use in Australia. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**, p. 280-287, 2010. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20073039/>>. Acesso em: 08 abr. 2021.

HUSSAR, D. A. Drug Interactions. In: GENNARO, A. L. **Remington: the science and practice of pharmacy**. 20. ed. Baltimore: Lippincott Williams & wilkins, 2000. p. 1746-1761.

LEONARDI, J. G.; AZEVEDO, B. M.; OLIVEIRA, A. C. Benzodiazepínicos e seus efeitos no sistema nervoso central. **Revista Saúde em Foco**, 2017. Disponível em: <https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2018/06/076_benzodiazepinicos.pdf>. Acesso em: 29 mai. 2021.

LIMA, R.; CASSIANI, S. Interações medicamentosas potenciais em pacientes de unidade de terapia intensiva de um hospital universitário. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 17, n. 2, p. 222-227, 2009. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rlae/a/thfLpQpkqMf4pMDH8hdR69P/abstract/?lang=pt>>. Acesso em: 12 abr. 2021.

LISBOA, S. M. Interações e Incompatibilidade Medicamentosas. In: GOMES, M. J.; REIS, A. M. **Ciências Farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar**. São Paulo: Atheneu, 2000. p. 147-163.

MARTI, A.; KOLSTER, C.; KOLSTER, J. Principales interacciones medicamentosas en una emergencia hospitalaria: análisis de 100 casos. **GEN / Sociedad Venezolana de Gastroenterología**, Caracas, v. 1, n. 46, p. 4-9, janeiro 1992. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-111108>>. Acesso em: 21 abr. 2021.

MILLER, R. R. Drug surveillance utilizing epidemiologic methods. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. **American Journal of Hospital Pharmacy**, v. 7, n. 30, p. 584-592, julho 1973. Disponível em: <<https://academic.oup.com/ajhp/article-abstract/30/7/584/5229691?redirectedFrom=fulltext>>. Acesso em 22 abr. 2021.

MORENO, R. A.; MORENO, D. H.; SOARES, M. B. Psicofarmacologia de antidepressivos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 21, n. 1, maio 1999.

NASCIMENTO, J.; MODOLO, N. Efeitos sedativos e cardiovasculares do midazolam e do diazepam, associados ou não a clonidina, em pacientes submetidos a estudos hemodinâmicos por suspeita de doença arterial coronariana. **Sociedade Brasileira de Cardiologia**, Salvador, v. 89, n. 6, p. 403-408, dezembro 2007. Disponível em:

<<https://www.scielo.br/j/rbp/a/XxBdP5vFDFbwBGDxrYPLCgC/abstract/?lang=pt>>. Acesso em: 10 jun. 2021.

NUNES, F. C.; MATOS, S. S.; MATTIA, A. L. Análise das Complicações em Pacientes no Período de Recuperação Anestésica. **Revista SOBECC**, São Paulo, v. 19, n. 3, p. 129-135, julho 2014. Disponível em: <<https://revista.sobecc.org.br/sobecc/article/view/104>>. Acesso em 11 abr. 2021.

ODA, Y.; MIZUTANI, K.; HASE, I. Fentanyl inhibits metabolism of midazolam: competitive inhibition of CYP3A4 in vitro. **British Journal of Anaesthesia**, n. 82, p. 900-903, janeiro 1999. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10562786/>>. Acesso em: 25 jun. 2021.

OLSEN, R. W.; LI, G. D. Gaba A receptors as molecular targets of general anesthetics: identification of binding sites provides clues to allosteric modulation. **Canadian Journal of Anaesthesia**, p. 206-215, 2011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21194017/>>. Acesso em: 08 abr. 2021.

PATEL, P. M.; PATEL, H. H.; ROTH, D. M. Anestésicos gerais e gases terapêuticos. In: BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. New York: McGraw Hill, 2011. p. 528-564. Disponível em: <<https://accessmedicine.mhmedical.com/Content.aspx?bookid=1613§ionid=102159040>>. Acesso em: 21 abr. 2021.

POPOV, D.; PENICHE, A. As intervenções do enfermeiro e as complicações em sala de recuperação pós-anestésica. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, São Paulo, v. 43, n. 4^a, dezembro 2009. Disponível em:

<<https://www.scielo.br/j/reeusp/a/NBtDkD9DVBnFR4fJjLfzv/abstract/?lang=pt>>. Acesso em: 16 abr. 2021.

PROPOFOL®. **Blau Farmacêutica S/A**, 2017. Bula do medicamento. Disponível em: <<https://www.blau.com.br/storage/app/media/Bulas%20Novas%20-%2029.08.17/bulapacientepropofol.pdf>>. Acesso em: 7 abr. 2021.

PRYS-ROBERTS, C. A Philosophy of Anaesthesia: Some Definitions and a Working Hypothesis. In: PRYS-ROBERTS, C.; BROWN, B. R. **International Practice of Anaesthesia**. 6. ed. Londres: Butterworth-Heinemann, v. 1, 1996. p. 128-136.

RANG, H. P.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J. Agentes anestésicos gerais. **Rang & Dale Farmacologia**. Londres: Elsevier, 2016. Cap. 41, p. 1167-1190.

RANG, H. P.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J. Variação individual, farmacogenômica e medicina personalizada. **Rang & Dale Farmacologia**. 8^a. ed. São Paulo: Elsevier, 2016. Cap. 11, p. 347.

RASSAM, E. et al. Complicações tromboembólicas no paciente cirúrgico e sua profilaxia. **ABCD - Arquivos Brasileiros de Cirurgias Digestivas**, v. 22, n. 1, p. 41-44, março 2009. Disponível em: < <https://www.scielo.br/j/abcd/a/FDrXGc96KFktSSnjGxjdt3t/?lang=pt>>. Acesso em: 9 jun. 2021.

SALZANO, S. D. Cuidados de Enfermagem ao Paciente Anestesiado. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, São Paulo, v. 2, n. 1, p. 81-92, março 1968. Disponível em: < <https://www.scielo.br/j/reeusp/a/YpM8cgCVSMf8nBgLjNpHB5G/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 9 jun. 2021.

SANTOS, R. C. Perfil dos usuários de psicofármacos atendidos pela estratégia Saúde da Família na zona urbana do município de Presidente Juscelino, 2009.

SEHN, R. et al. Interações medicamentosas potenciais em prescrições de pacientes hospitalizados. **Infarma**, v. 15, n. 9-10, p. 77-81, outubro 2001. Disponível em: < <http://www.revistas.cff.org.br/infarma/article/view/350>>. Acesso em: 20 abr. 2021.

SERTRALINA®. **Merck S/A**, 2019. Bula do medicamento. Disponível em: < https://buladeremedio.net/pdfs/cloridrato_de_sertralina_928272020_11925847-repaired.pdf>. Acesso em: 23 abr. 2021.

STANLEY, T. H.; ALLEN, S. J.; BRYAN-BROWN, C. W. Sleep, pain and sedation. **Critical care**, p. 1155-1169, 1989.

SUCAR, D. D. In: SUCAR, D. **Fundamentos de Interações Medicamentosas: os psicofármacos com outros medicamentos da clínica médica**. São Paulo: Casa Leitura Médica, 2003. p. 26-37. Disponível em: < <https://www.scielo.br/j/reeusp/a/LkJwbLV8RVjVKZNMSDXPNsj/?lang=pt>>. Acesso em: 15 abr. 2021.

TREVOR, A. J. Fármacos sedativos-hipnóticos. In: KATZUNG, B. G.; TREVOR, A. J. **Farmacologia básica e clínica**. [S.l.]: McGraw Hill, 2017. p. 369-383.

TRIVEDI, M.; SHAIKH, S.; GWINNUTT, C. Tutorial de anestesia da semana de farmacologia de opióides. **Sociedade Brasileira de Anestesiologia**, 2013. Disponível em: < <https://tutoriaisdeanestesia.paginas.ufsc.br/files/2013/03/Farmacologia-dos-opi%C3%B3ides-parte-1.pdf>>. Acesso em: 10 abr. 2021.

WOURDEN, J.; MILLER, K. W. Farmacologia dos anestésicos gerais. In: GOLAN, D. E.; TASHJIAN JR, A. H. **A base fisiopatológica da farmacologia**. Philadelphia : GEN, 2012. p. 522-568.

YUNES, L. P.; COELHO, T. A.; ALMEIDA, S. M. Principais Interações Medicamentosas em Pacientes da UTI - Adulto de um Hospital Privado de Minas Gerais. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, São Paulo, v. 2, n. 3, p. 23-26, setembro 2011. Disponível em: < <https://www.rbfhss.org.br/sbrafh/article/view/73>>. Acesso em: 9 jun. 2021.

ZOLPIDEM®. **Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda**, 2019. Bula do medicamento. Disponível em: < <https://www.sandoz.com.br/sites/www.sandoz.com.br/files/PF-Zolpidem.pdf>>. Acesso em: 10 jun. 2021.

ZOMKOWSKI, A. **Estudo do mecanismo de ação e do efeito neuroprotetor de compostos antidepressivos (duloxetina, escitalopram)**. UFSC. Florianópolis. 2012. Disponível em: <<https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/99411>>. Acesso em: 6 abr. 2021.