

A AMITRIPTILINA COMO ALTERNATIVA TERAPÊUTICA NO TRATAMENTO DA DOR

Rafael Paulino Alves¹; Isabela Garcia Takahashi²; Cleber Costa Martini^{3,7}; Priscila de Matos Cândido Bacani^{4,7}; Heitor Augusto Otaviano Cavalcante^{5,7}; Paulo Henrique Lima^{6,7*}

¹ Graduando em Farmácia, Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS; ² Farmacêutica – UEL; Esp. em Vigilância em Saúde na Modalidade Residência Multiprofissional – FARMERP; ³ Farmacêutico – UNIP, Mestre em Ciência Animal – UNESP; ⁴ Doutora em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste – UFMS; ⁵ Farmacêutico – FITL/AEMS, mestre em Ciências Farmacêuticas – UEM; ⁶ Farmacêutico – Centro Universitário Ingá/Uningá; Mestre em Geografia – UFMS; ⁷ Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

* autor correspondente: pauloh.lima@hotmail.com

RESUMO

A dor é definida como uma experiência desagradável, sendo considerada como sensitiva ou emocional composta por dano real ou potencial dos tecidos e relacionada com uma memória individual, assim como emoções e experiências, podendo ser ela aguda ou crônica. Para tratamento da dor existem inúmeros fármacos aprovados com eficácia, qualidade e segurança para o tratamento, como os analgésicos, anti-inflamatórios e um coadjuvante que são os antidepressivos, dentre esses, mais especificamente os antidepressivos tricíclicos (ADTs), enfatizando a Amitriptilina nesse artigo de revisão. Esse fármaco tem ação antagonista dos receptores de histamina-H1, alfa-adrenérgicos e colinérgicos muscarínicos, além disto, bloqueiam os canais de sódio sensíveis a voltagem, sendo assim mostrou eficácia no tratamento das dores neuropáticas e crônicas. Contudo é um fármaco que pode causar efeitos colaterais e adversos, além de interações medicamentosas quando são administrados concomitantemente a outros fármacos, como barbitúricos, clorpromazina, haloperidol, levomepromazina, metilfenidato e outras substâncias. Porém, os resultados são positivos ao se avaliar o risco/benefício da amitriptilina no tratamento, sendo uma boa alternativa terapêutica para dor neuropática e crônica.

PALAVRAS-CHAVE: antidepressivos; antidepressivos tricíclicos; amitriptilina; dor; depressão.

1 INTRODUÇÃO

A dor é definida como uma experiência desagradável, sendo considerada sensitiva ou emocional composta por dano real ou potencial dos tecidos e relacionada com uma memória individual, assim como emoções e experiências, podendo ser ela aguda ou crônica. Essas manifestações podem ser conectadas aos mecanismos físicos, psíquicos e

culturais (CELICH; GALON, 2009; PEDROSO, 2006).

Quanto aos tipos de dor, a crônica condiz com uma condição de incapacidade que pode se estender por várias semanas, meses ou até mesmo por anos, porém não é apenas na experiência física que ela se apresenta, na qual o comportamento e relação social é um dos fatores com maior ocorrência em pacientes. A dor inflamatória acontece pela

estimulação de nociceptores periféricos, ela provoca inúmeras alterações, são elas moleculares, bioquímicas, estruturais nos axônios, sistema nervoso central (SNC), neurônio primário e com companhia da dor espontânea contínua (FIGUEREDO, 2012; MEDAWAR; MATHIEUS, 2012).

Dentre os fármacos mais utilizados para o alívio da dor, existem os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e os analgésicos que têm ações analgésicas, antipiréticas e anti-inflamatórias, podendo ser usados no tratamento de dores leves a moderadas (WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016).

Além dos AINEs e analgésicos, os antidepressivos surgiram como uma alternativa terapêutica, os quais se tornaram drogas coadjuvantes para o tratamento da dor crônica, sendo representantes dessa classe a amitriptilina, clomipramina e nortriptilina, em uma dosagem baixa, que exercem um efeito analgésico na dor crônica e potencializam a analgesia de outros fármacos (TEIXEIRA, et al. 2009).

Esses fármacos citados anteriormente fazem parte da classe dos antidepressivos tricíclicos (ADTs), que recebem este nome por possuírem três anéis em sua estrutura química, suas funções são a diminuição da densidade dos receptores beta-adrenérgicos centrais, inibição da receptação sináptica de serotonina e noradrenalina e o aperfeiçoamento da antinocicepção central através de um acréscimo da função opioide endógena. Sabemos que os antidepressivos tricíclicos possuem ação antagonista dos receptores de histamina-H1, alfa-adrenérgicos e colinérgicos muscarínicos, além disto, bloqueiam os canais de sódio sensíveis a voltagem (STAHL, 2017; MAGYAR et al., 2015; KRYMCHANTOWSKI; SILVA JÚNIOR, 2009; SAPER et al., 1993).

Os ADTs são bastante conhecidos por suas reações adversas, elas ocorrem quando esses fármacos entram em

contato com seus respectivos receptores, podem desencadear as reações mais conhecidas como aumento de peso, sedação, ressecamento da mucosa oral, visão turva, retenção urinária, constipação intestinal, hipotensão ortostática, tontura, e em altas dosagens podem provocar convulsões, arritmias cardíacas e morte (STAHL, 2017; MAGYAR et al., 2015; YU; HAN, 2015).

Dos ADTs, a amitriptilina é o fármaco mais prescrito para o tratamento da dor crônica, enxaqueca e depressão. Sua estrutura é composta por 3-(10,11)-di-hidro-5H-dibenzociclo-hepteno-5-ili-deno)-N, N-dimetil-1-propanamina, uma amina terciária desmetilada, fazendo com que seja um fármaco altamente lipofílico (LEVINE, et al., 2012; TOLEDO et al., 2005).

Portanto, este artigo prioriza a amitriptilina, que é uma amina terciária, e no Brasil é controlada pela Portaria 344, de 12 de maio de 1998, como uma substância de controle especial e classificada como uma receita do tipo "C1", onde o a receita terá uma validade de 30 dias após a sua prescrição (BRASIL, 2016). Os medicamentos que possuem substâncias da lista do "C1" devem ser dispensados em até cinco ampolas e em quantidades que possam ser usadas em até 60 dias (CRF-PR, 2015). A amitriptilina é o medicamento mais prescrito para adultos e crianças no tratamento de dores crônicas e cefaleias (BRASIL, 2016; CRF-PR, 2015; POWERS et al., 2013).

O objetivo deste trabalho é abordar sobre a Amitriptilina como alternativa terapêutica no tratamento da dor, bem como o risco/benefício, efeito colateral, interações medicamentosas e as consequências associadas ao seu uso indiscriminado.

Para a elaboração do estudo foi utilizada a pesquisa bibliográfica, sendo assim, a estratégia foi a revisão bibliográfica da literatura composta a partir de artigos científicos, com atualizações das bases de dados eletrônicas como

Scientific Electronic Library Online (SciELO), Google Acadêmico, Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), PubMed, também foi utilizado livros onde foi possível situar um plano de leitura sobre o uso terapêutico dos antidepressivos tricíclicos.

2 ANTIDEPRESSIVOS DE MODO GERAL

Dentre essa classe farmacológica, existem os Antidepressivos Inibidores Seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) operam como inibidores da absorção de serotonina (5-HT), fazendo com que ocorra a diminuição da bomba de recaptção de serotonina pré-sináptica, de 60-80%. Seu uso terapêutico é usado no tratamento da depressão e para o tratamento de outros transtornos psiquiátricos como o transtorno obsessivo-compulsivo, de pânico, de ansiedade generalizada, de estresse pós-traumático e de ansiedade social. Seus efeitos podem incluir cefaleia, sudorese, ansiedade e agitação, e alguns efeitos gastrintestinais, como náuseas, êmese e diarreia (WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016; HYTTEL, 1994).

Os Inibidores da recaptção de serotonina e norepinefrina (IRSNs) são usados quando os ISRS foram ineficazes ou não toleráveis no tratamento da depressão. A depressão também pode vir acompanhada de sintomas dolorosos crônicos, como a dor lombar e dor muscular, onde os ISRS são ineficazes. Essas dores são moduladas pelas vias de serotonina e norepinefrina, sendo assim os IRSNs e os ADTs (antidepressivos tricíclicos) com sua inibição da captação de serotonina e norepinefrina podem trazer o alívio dessas dores. Ao contrário dos ADTs, os IRSNs possuem pouca atividade com os receptores adrenérgicos α , muscarínicos e os histamínicos, sendo assim possuem menos efeitos adversos mediados por esses receptores (WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016).

Os antidepressivos atípicos é grupo mesclado de fármacos que possuem suas ações farmacológicas em lugares variados e que seus mecanismos de ação não são muito bem conhecidos. Em meio a esses fármacos, sabemos que o mecanismo de ação da bupropiona está relacionado à inibição da recaptção de dopamina e com uma fraca recaptção de noradrenalina e 5-HT, sendo um inibidor da recaptção da noradrenalina e dopamina (WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016; THASE; DENKO, 2008; GUIMARÃES et al., 2006).

Existem também os inibidores da monoaminoxidase (IMAOs), que são absorvidos pelo trato gastrointestinal, passam por um processo de biotransformação hepática por oxidação e possivelmente possuem seus metabolitos ativos. Sua ação tem início depois de 7-10 dias com doses adequadas para cada tipo de paciente, porém eles podem começar a atingir seu efeito terapêutico a partir da 4ª semana e até a 8ª semana (KAPLAN; SADOCK, 1995).

Monoaminoxidase (MAO) é uma enzima de origem mitocondrial, que é encontrada em nervos e em outros tecidos, como fígado e intestino. Nos neurônios, a MAO serve como uma válvula de segurança, desaminando oxidativamente e inativando qualquer excesso de neurotransmissores como norepinefrina, dopamina e serotonina que podem passar pelas vesículas sinápticas quando os neurônios estão em repouso (WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016; MEDAWAR; MATHEUS, 2012).

Um exemplo de efeito adverso dessa classe é a inativação da tiramina no intestino, uma monoamina que está presente em queijos envelhecidos, vinhos e carnes, pacientes que estão fazendo tratamento com os IMAO não conseguem degradar essa monoamina. A tiramina faz com que ocorra uma grande liberação de catecolaminas que são armazenadas em terminais nervosos, o

que resulta em uma crise hipertensiva com sintomas como náuseas, vômitos, taquicardia, arritmias cardíacas, convulsões e possivelmente colapso (WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016).

3 ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS (ADTs)

Antidepressivos tricíclicos (ADTs), que recebem este nome por apresentarem três anéis em sua estrutura química, suas funções são a diminuição da densidade dos receptores beta-adrenérgicos centrais, inibição da receptação sináptica de serotonina e noradrenalina e o aperfeiçoamento da antinocicepção central através de um acréscimo da função opioide endógena. Sabemos que os antidepressivos tricíclicos possuem ação antagonista dos receptores de histamina-H1, alfa-adrenérgicos e colinérgicos muscarínicos, além disto, bloqueiam os canais de sódio sensíveis a voltagem (STAHL, 2017; MAGYAR et al., 2015; KRYMCHANTOWSKI; SILVA JÚNIOR, 2009; SAPER et al., 1993).

O grupo dos ADTs foram descobertos a partir de derivados dos benzodiazepínicos, que são nomeados pela sua estrutura química presente, decorrente de seus isómeros surgiu a amitriptilina, umas das primeiras drogas do grupo dos antidepressivos tricíclicos nos anos de 1950 (NETO, 2011).

Os primeiros antidepressivos utilizados foram os inibidores monoamina oxidase (IMAOs) e os ADTs foram produzidos no ano de 1960, eles apresentavam um ótimo potencial para o tratamento de pacientes que apresentavam sintomas de depressão, insônia, ansiedade, porém apresentam inúmeros efeitos colaterais ocorrendo a partir de sua inespecificidade da sua ação farmacológica, nos dias atuais é um dos medicamentos que são mais prescritos no Sistema Único de Saúde (SUS). Amitriptilina pode ser prescrita com os nomes de triptanol®, amitril® e amitriptilina, nas

redes públicas de saúde amitriptilina pode ser encontrada com a apresentação farmacêutica de 25 mg e 75 mg (HORIZONTE, 2015; RENAME, 2015; BELTRAME, 2012; CAMPIGOTTO, 2008; MORENO, 1999).

3.1 Efeitos farmacológicos e colaterais dos ADTs

Os ADTs mostram um mecanismo de ação que aumenta a transmissão monoaminérgica e provavelmente o GABA, isso faz com que ele seja o principal neurotransmissor inibido do SNC, assim ocorre a associação nos sistemas noradrenérgicos e serotoninérgicos estabelecendo um aumento na concentração sináptica da noradrenalina e serotonina, pelo bloqueio da recaptação da ativação das vias descendentes inibitórias da dor, proporcionando uma ação analgésica à nível central (FLORES, 2012; MORENO, 1999).

Os efeitos atropínicos presentes na amitriptilina são boca seca, visão turva, constipação e retenção urinária, esses efeitos colaterais citados são presenciados com o uso da amitriptilina. O efeito colateral mais comum observado é a sedação, que possui uma duração longa, fazendo com que o desempenho diurno do paciente seja afetado pela sonolência e a dificuldade de concentração. Os ADTs possuem uma meia-vida total longa para que ocorra a eliminação geral, podendo variar de 10-20 h, fazendo com que seja possível o acúmulo gradual desses fármacos trazendo o surgimento lento de efeitos colaterais (RANG et al., 2007).

3.2 Amitriptilina e suas associações no tratamento da dor

Amitriptilina é um fármaco que seu uso terapêutico pode ser associado no tratamento de transtornos psiquiátricos e bem como no tratamento de síndromes dolorosas crônicas, em pacientes que possuem sintomas de dores neuropáticas, fibromialgia, artrite e cefaleias, ela

atua na diminuição da dor permitindo que a capacidade funcional do paciente melhore. Pesquisas realizadas apontam que na incidência das dores neuropáticas, a amitriptilina possui resultados positivos com sua resposta analgética em dores neuropáticas e crônicas (BUENO, 2012; HEYMANN, 2010; CUNHA, 2009; TEIXEIRA, 2001).

A ação analgésica que a amitriptilina apresenta provindo da inibição que acontece na recaptção da noradrenalina e a serotonina, visto que outras particularidades podem ajudar na ação analgésica, exemplos disso são a redução da atividade simpática, bloqueio dos canais de sódio e atividades anticolinérgicas e antagonista dos receptores N-metil-D-aspartato (TOSTE, 2015).

Os ADTs operam na regulação da fase do sono, fazendo com que ocorra uma melhora nos distúrbios do sono, sendo amitriptilina o fármaco mais indicado para este tipo de tratamento, alterando o metabolismo da serotonina e noradrenalina nos nociceptores periféricos. Há inaptidão que ocorre na medulação dolorosa no SNC é carecido a um desequilíbrio que acontece pelas substâncias inibitórias, facilitando a presença da dor. Um exemplo é a baixa quantidade de serotonina, que irá resultar na piora da qualidade do sono aumentando a percepção da dor. Com o aumento da substância P, permitirá o aumento da dor tendo seu aumento elevado por conta da diminuição da serotonina (MACHADO, 2009; GOLDENBERG, 2004).

3.3 Interações medicamentosas

Os ADTs são bastante conhecidos por suas reações adversas, elas ocorrem quando esses fármacos entram em contato com seus respectivos receptores, podem desencadear as reações mais conhecidas como aumento de peso, sedação, ressecamento da mucosa oral, visão turva, retenção urinária, constipação intestinal, hipotensão ortostática, tontura, e em altas dosagens

podem provocar convulsões, arritmias cardíacas e morte (STAHL, 2017; MAGYAR et al., 2015; YU; HAN, 2015).

Essa classe de antidepressivos possuem uma probabilidade de causar efeitos adversos quando são administrados em conjunto de outros fármacos, esses fármacos dependem do metabolismo microssômico hepático para que possa acontecer sua eliminação, e isto acontece por serem inibidos por outros fármacos que entram em competição, como exemplo nós temos os antipsicóticos e alguns esteroides. Os ADTs possuem a ação de potencializar os efeitos causados pelo álcool e de anestésicos o que ainda não são bem compreendidos, e ainda interfere nas ações de inúmeros anti-hipertensivos (RANG et al., 2007; PAGE, 2004).

A administração dos ADTs com a classe dos barbitúricos pode apresentar uma diminuição nos níveis plasmáticos ADTs, em fundamento a indução enzimática do sistema microssômico hepático, sendo assim os barbitúricos não são indicados a pacientes que fazem o uso dos ADTs. Inúmeros autores relataram a inibição que acontece na metabolização dos ADTs, que conseqüentemente se dá o aumento de seus níveis plasmáticos pelos neurolépticos, como clorpromazina, haloperidol e levomepromazina, esses fármacos que foram citados interferem nos níveis plasmáticos dos ADTs (SILVA, 2010). A amitriptilina interage diretamente com o metilfenidato que pode provocar hipertensão e efeitos cardíacos e estimulatórios do SNC (KLEIN, 2017; SILVA, 2010).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante deste estudo, pode-se concluir que além dos analgésicos, anti-inflamatórios e outros fármacos, existem os antidepressivos tricíclicos, que são substâncias eficazes para tratar a dor, seja ela neuropática, aguda, crônica e cefaleias.

Dentre os antidepressivos, os chamados de tricíclicos, como a amitriptilina é o princípio ativo mais utilizado desta classe, pois apresenta um mecanismo de ação que aumenta os níveis de serotonina e noradrenalina fazendo com que ocorra a diminuição da percepção da dor e apresenta sucesso terapêutico na maioria dos pacientes que fazem o uso. Dessa forma, é caracterizado como o fármaco de primeira escolha terapêutica no tratamento das dores neuropáticas, agudas e crônica e de cefaleias, ela apresenta resultados promissores em relação a analgesia, devolvendo ao paciente sua capacidade funcional e melhorando a qualidade de vidas dos usuários.

Para finalizar, vale ressaltar que os antidepressivos tricíclicos, assim como todos os medicamentos, também apresentam efeitos colaterais, como o aumento de peso, aumento do apetite, boca seca e sonolência, mas o seu risco/benefício ainda faz com seja bem aceito pela classe médica, pacientes e farmacêuticos, pois na maioria das situações o paciente apresenta sucesso no plano farmacoterapêutico e conseqüentemente no tratamento.

REFERÊNCIAS

BELTRAME, M. M. Análise do padrão de consumo de psicofármacos: dos usuários da estratégia saúde da família do bairro Centro, no município de São Ludgero-SC. 2010. 53 f. Monografia (Pós-Graduação em Saúde Mental) – Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC, Criciúma, 2010.

BUENO, R. C. et al. Exercício físico e fibromialgia/Physical exercise and fibromyalgia. Cadernos Brasileiros de Terapia Ocupacional, São Carlos, v. 20, n. 2, ago. 2012.

CAMPIGOTTO, K. F. et al. Detecção de risco de interações entre fármacos antidepressivos e associados prescritos a

pacientes adultos. Archives of Clinical Psychiatry, São Paulo, v. 35, p. 1-5, abr. 2008.

CELICH, K. L. S.; GALON, C. Dor crônica em idosos e sua influência nas atividades da vida diária e convivência social. Revista brasileira de geriatria e gerontologia, Rio de Janeiro v. 12, p. 345-359, abr. 2009.

CRF-PR: Conselho Regional De Farmácia do Paraná. Paraná. 2015. Disponível em: <http://www.crf-pr.org.br/uploads/noticia/20528/manual_cim_2015.pdf>. Acesso em: 25 mar. 2022.

CUNHA JR, R. J.; BARRUCAND, L.; VERÇOSA, N. A study on electrocardiographic changes secondary to the use of tricyclic antidepressants in patients with chronic pain. Revista Brasileira de Anestesiologia, Rio de Janeiro. v. 59, n. 1, p. 46-55, jan. 2009.

FIGUEIREDO, R. C. C. Avaliação comparativa da ação da gabapentina ou amitriptilina sobre o controle da dor neuropática de origem não-oncológica e sobre os níveis séricos de interleucina-6 (IL-6) e TNF- α em cães. out. 2012. 96 f. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, 2012.

FLORES, M. P. C. Topical analgesics. Revista brasileira de anestesiologia, Rio de Janeiro v. 62, n. 2, p. 248-252, abr. 2012.

GOLDENBERG, D. L.; BURCKHARDT, C.; CROFFORD, L. Management of fibromyalgia syndrome. Jama, v. 292, n. 19, p. 2388-2395, nov. 2004.

GUIMARÃES, S.; MOURA, D.; SILVA, P. S. Manual de Farmacologia e Farmacoterapia: Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas. 5ª Ed. Portugal: Porto Editora, 2006.

- HEYMANN, R. E. et al. Consenso brasileiro do tratamento da fibromialgia. Revista brasileira de reumatologia, São Paulo, v. 50, p. 56-66, fev. 2010.
- HIMMELHOCH, J. M. Monoamine oxidase inhibitors. In: Kaplan HI, Sadock BJ, editors. Comprehensive textbook of psychiatry. 6th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; p. 2038-2056, 1995.
- HORIZONTE, B. Parecer técnico-científico PTC 10/2015 Eficácia e segurança da venlafaxina, duloxetine e trazodona no tratamento da depressão. nov. 2015.
- HYTTEL, J. Pharmacological characterization of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). International clinical psychopharmacology, mar. 1994.
- KLEIN, D.; COLET, C. F. Uso de cloridrato de metilfenidato por pacientes pediátricos. Biomotriz, v. 11, n. 1, abr. 2017.
- KRYMCHANTOWSKI, A. V.; SILVA JÚNIOR, A. A. Cefaleias primárias. Revista Brasileira de Medicina. São Paulo, v. 66, n. 6, p 138-147, jun. 2009.
- LEVINE, M. et al. Delayed-onset seizure and cardiac arrest after amitriptyline overdose, treated with intravenous lipid emulsion therapy. Pediatrics, v. 130, n. 2, p. 432-438, ago. 2012.
- MACHADO, A. H. Avaliação do efeito sinérgico de um programa de treinamento de força supervisionado no controle da sintomatologia em mulheres com fibromialgia tratadas com amitriptilina. jul. 2008. 81 f. Dissertação de Mestrado (Pós-Graduação em Ciências da Saúde) – Universidade de Brasília, Brasília, jul. 2008.
- MAGYAR, M. et al. A triciklusos antidepresszívumok helye a fejfájások kezelésében. Journal of the Hungarian Association of Psychopharmacology. v. 17, n. 4, p. 177-182, dez. 2015.
- MEDAWAR, C. V. Antidepressivos tricíclicos e gabapentinóides: uma análise do perfil farmacológico no tratamento da dor neuropática. Revista Brasileira de Farmacologia, Curitiba, v. 93, n. 3, p. 290-297, jan. 2012.
- MORENO, R. A.; MORENO, Doris Hupfeld; SOARES, Márcia Britto de Macedo. Psicofarmacologia de antidepressivos. Brazilian Journal of Psychiatry, São Paulo, v. 21, p. 24-40, mai. 1999.
- PAGE, C. et al. Farmacologia Integrada. 2ª edição. Barueri: Manole, 2004.
- PEDROSO, R. A.; CELICH, K. L. S. Dor: quinto sinal vital, um desafio para o cuidar em enfermagem. Texto & Contexto-Enfermagem, Florianópolis v. 15, p. 270-276, jun. 2006.
- POWERS, S. W. et al. Cognitive behavioral therapy plus amitriptyline for chronic migraine in children and adolescents: a randomized clinical trial. Jama, v. 310, n. 24, p. 2622-2630, dez. 2013.
- RANG, H. P. et al. Farmacologia. 6ª edição. Amsterdã: Elsevier, 2007.
- RENAME, Relação Nacional de Medicamentos Essenciais. ago. 2015.
- SAKATA, R. K.; NUNES, M. H. G. Analgesics use for kidney failure. Revista Dor, São Paulo, v. 15, p. 224-229, set. 2014.
- SAPER, J. R. Handbook of headache management: a practical guide to diagnosis and treatment of head, neck, and facial pain. Williams & Wilkins, set. 1993.
- SILVA, P. Farmacologia. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

STAHL, S. M. Psicofarmacologia: bases neurocientíficas e aplicações práticas. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

TEIXEIRA, M. J. et al. Dor: Princípios e prática. Porto Alegre (RS), Artmed. p. 792-804, jul. 2009.

TEIXEIRA, M. J. et al. Tratamento farmacológico da dor musculoesquelética. Revista de Medicina, São Paulo, v. 80, p. 179-244, ago. 2001.

THASE, M. E.; DENKO, T. Pharmacotherapy of mood disorders. Annual Review of Clinical Psychology., v. 4, p. 53-91, abr. 2008.

TOLEDO, R. A. de et al. Estudo eletroquímico e químico-quântico da oxidação do antidepressivo tricíclico amitriptilina. Química Nova, v. 28, p. 456-461, abr. 2005.

TOSTE, S. P. LI, A. R. Dor neuropática em idade pediátrica. Revista da Sociedade Portuguesa Medicina Física e de Reabilitação, Portugal, v. 27, n. 1, p. 22-29, set. 2015.

WHALEN, K.; FINKEL, R; PANAVELIL, T. A. Farmacologia Ilustrada. 6ª Edição. Porto Alegre: Artmed Editora, 2016.

YU, S.; HAN, X. Update of chronic tension-type headache. Current pain and headache reports, v. 19, n. 1, p. 1-8, nov. 2015.

ZALESKI, C. F. Avaliação de potenciais interações medicamentosas envolvendo antidepressivos tricíclicos em receituários de controle especial. 2012. 24f. Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2012.