

MECANISMO DE AÇÃO DO ÁCIDO ACETILSALICÍLICO E DO SUMATRIPTANO NAS CEFALÉIAS

Judson José Lino da Silveira¹

RESUMO: A cefaleia é conceituada como qualquer dor de cabeça e pode ser classificada em dois principais grupos (tensional e migrânea). A cefaleia é tratada com uso de medicamentos com ações específicas e inespecíficas, dentre os quais pode-se citar: ácido acetilsalicílico sumatriptano. Descreve o mecanismo de ação destas substâncias nas crises de cefaleia. O trabalho é uma pesquisa descritiva do tipo revisão integrativa de literatura. O ácido acetilsalicílico atua principalmente reduzindo a vasodilatação por sua ação sobre as ciclooxigenases; e o sumatriptano atua bloqueando químicas endógenas, como os neuropeptídios ao redor dos vasos e provocando vasoconstricção. Apesar de serem fármacos com mecanismos de ação diferentes, eles parecem atuar em linhas semelhantes como bloqueio da formação de substâncias vasodilatadoras e dessensibilização pela via serotoninérgica.

Palavras - chave: Ação. Medicamentos. Cefaleia. Dor de cabeça.

ABSTRACT: Headache is conceptualized as any headache and can be classified into two main groups: tensional and migraine. Headache is treated with drugs with specific and non-specific actions, among which we can mention acetylsalicylic acid and sumatriptan. To describe the mechanism of action of these substances in headache crises. The work is a descriptive research of the type integrative review of literature. Acetylsalicylic acid acts mainly reducing vasodilation by its action on cyclooxygenases. sumatriptan acts by blocking endogenous chemicals around the vessels and causing vasoconstriction. Although they are drugs with different mechanisms, they seem to act in similar lines as blocking of prostaglandins formation, desensitization and via serotonergic.

Keywords: Action. Medications. Headache.

1 INTRODUÇÃO

Segundo a Sociedade Brasileira de Cefaleia (SBC) a cefaleia acomete cerca de 72% dos brasileiros configurando-se como o sintoma mais referido nas unidades básicas de saúde do Brasil (BRASIL, 2012) e o segundo no mundo (CORREIA; LINHARES, 2014). Além disso, para fins conceituais, define-se cefaleia ou cefaléia como qualquer dor de cabeça. O Ministério da Saúde aborda no seu manual “Acolhimento e demanda espontânea: Queixas mais comum na Atenção Básica” dois tipos de cefaleia a tensional e a migrânea (enxaqueca).

A primeira caracteriza-se por ser uma cefaleia não pulsátil, com sensação de aperto ou pressão, acometendo bilateralmente com intensidade moderada a leve que não tende a piorar com atividades de rotina. Este tipo não apresenta aura e é raro seu acompanhando com

¹ Email: judsontrevisol@hotmail.com

náuseas, fotofobia e vômitos. A cefaleia migrânea, também denominada de enxaqueca, tem um caráter pulsátil, unilateral e piora com atividades rotineiras e pode se subdividir em duas – com aura e sem aura. A sem aura não vem associada de sinais neurológicos focais transitórios, na qual é possível visualizar cintilações, linha sem zigue-zague, escotoma e disfagia (BRASIL, 2012).

O tratamento das crises cefaleia passa pelo conceito de “mecanismo de ação”, que é a interação bioquímica específica que determinada droga apresenta ao conectar-se/interagir com uma alguma enzima ou algum receptor a fim de produzir reações, sendo estas terapêuticas ou adversas (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2014).

Nesse âmbito, a ação dos medicamentos pode ser classificada em dois tipos: inespecíficas, quando independem de alvos moleculares, como receptores, enzimas, canais iônicos e proteínas. Sua ação baseia-se em mecanismos físico-químicos através de propriedades envolvendo solubilidade, grau ionizante, oxi-redução e tensão superficial (MORITZ; DUARTE; PEDERNEIRAS, 1998). A outra classificação corresponde ao grupo dos fármacos de ação específica, que apresentam alto grau de seletividade se ligando a estruturas bioquímicas específicas para desencadear uma reação. Deste grupo podemos elencar os mais utilizados nas crises de cefaleia: ácido acetilsalicílico e o sumatriptano, objetos de estudo deste artigo (BRASIL, 2012).

A escolha do sumatriptano foi pautada na comprovação científica da sua eficácia no tratamento agudo das cefaleias principalmente no público adulto durante crises moderadas a fortes. Apesar dos estudos relatarem eficácia em torno de 60-80% de duas a quatro horas após a administração do sumatriptano, um terço dos pacientes apresentam recorrência da dor, fazendo necessário uma nova dose ou administração de medicação analgésica comum. Enquanto a do ácido acetilsalicílico (AAS) norteou-se a ampla disponibilidade da substância em unidades de saúde, aquisição fácil pela população em farmácias, tanto pela credibilidade da substância, no mercado, na melhora das cefaleias de fraca intensidade, quanto pelo seu preço acessível (GHERPELLI, 2002).

Nesse contexto, foi formulada a questão de pesquisa "por quais mecanismos de ação o ácido acetilsalicílico e o sumatriptano atuam nas cefaleias?" Assim, através de uma revisão de literatura, esse estudo objetiva descrever o mecanismo de ação destes fármacos utilizados no tratamento da cefaleia de fraca, média e forte intensidade.

2 METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de uma pesquisa descritiva do tipo revisão integrativa de literatura, que consiste na apreciação de pesquisas relevantes, que amparam a tomada de decisão sobre um assunto específico, além de apontar lacunas do conhecimento que precisam ser preenchidas com a realização de novos estudos (MENDES, SILVEIRA, GALVÃO, 2008).

O trabalho foi dividido em 7 etapas. A primeira etapa consistiu na seleção do tema: mecanismo de ação das drogas que atuam debelando a cefaleia. A segunda etapa consistiu em elencar quais são os medicamentos que promovem a analgesia da cefaleia. A terceira etapa constitui na seleção de dois medicamentos sob o critério de serem os mais utilizados. A quarta etapa formou a questão de pesquisa/questão problema: como esses medicamentos atuam reduzindo a cefaleia? Quais os mecanismos de ação destes medicamentos?

A quinta etapa consistiu na pesquisa que fora realizada na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), entre os meses de fevereiro a junho de 2019, considerando as seguintes bases de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Scientific Electronic Library Online (SCIELO)* e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE)* sob o uso das palavras-chaves “ação”, “medicamentos”, “cefaleias” e “dor de cabeça” fazendo o uso do operador booleano “AND”. Bem como documentos do Ministério da Saúde e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). As palavras-chaves foram combinadas conforme o quadro 01.

Quadro 01 - Cruzamento de descritores, número de documentos encontrados e número de documentos utilizados.

COMBINAÇÃO		Nº DE ACHADOS	Nº DE UTILIZADOS
Ação	AND	86	1
medicamentos	AND		
cefaleia.			
Ação	AND	823	0
medicamentos	AND		
AND dor			
de cabeça.			
Medicamentos	AND	15.855	2
cefaleia.			
Medicamentos	AND	6.940	1
AND dor			

de cabeça.		
Ação AND cefaleia.	2.973	0
Ação AND dor de cabeça.	1.188	0
Cefaleia AND dor de cabeça	25.207	3
Cefaleia AND dor de cabeça AND medicamentos	6.954	3
Cefaleia AND dor de cabeça AND medicamentos AND ação.	819	3

Fonte: Própria, 2019

A sexta etapa consistiu na definição dos critérios de inclusão e exclusão: critérios de inclusão que sejam: textos completos de fontes de acesso livre em língua portuguesa, inglesa e hispânica que abordassem o tema pesquisado bem como a questão de pesquisa. Quanto ao parâmetro para exclusão destaca-se: resumos de textos que não abordem a questão de pesquisa, documentos duplicados, trabalhos em que sejam constados plágio e carta ao editor.

A sétima etapa estabeleceu a forma de análise dos achados: a análise dos achados pautara-se na descrição do mecanismo de ação dos medicamentos utilizados nas crises de cefaleias de fraca, média e forte intensidade, bem como a seus mecanismos moleculares e reflexos fisiológicos.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Ao cruzar as palavras-chaves foram encontrados 60.845 documentos, destes foram selecionados 5 periódicos de revistas científicas, 1 dissertação de mestrados, 3 manuais do Ministério da Saúde e incluídos 6 livros que abordassem a questão de pesquisa e o tema proposto para discuti-los. O número pequeno de selecionados se deu em razão da especificidade do tema (por quais mecanismos o acetilsalicílico e o sumatriptano atuam nas crises de cefaleia) sendo excluídos vários arquivos que estavam em desacordo com o tema proposto e a questão de pesquisa.

Quadro 2: Síntese dos artigos utilizados com base de dados, ano, título, objetivo, metodologia e principais conclusões.

BASE DE DADOS	ANO	TÍTULO	OBJETIVO	METODOLOGIA /TIPO DE ESTUDO	PRINCIPAIS CONCLUSÕES
MEDline	2016	Serotonin type-1D receptor stimulation of A-type K ⁺ channel decreases membrane excitability through the protein kinase A- and B-Raf-dependent p38 MAPK pathways in mouse trigeminal ganglion neurons	Identificar um novo papel funcional do subtipo de receptor 5-HT1D na regulação das correntes de potássio tipo A (K ⁺), bem como a excitabilidade da membrana em neurônios de pequenos gânglios trigêmeos.	Ensaio clínico.	O sumatriptano parece atuar mais o receptor 5HT1D quando se trata do nervo trigêmeo, mecanismo moleculares descritos neste estudo revelam que há redução da excitabilidade das membranas do nervo via proteína quinase.
	2013	NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease.	Pormenorizar a diversidade das subunidades de NDMA no impacto de suas propriedades sob a ótica da plasticidade sináptica.	Revisão sistemática de literatura.	NMDA são canais iônicos dependentes de glutamato e são cruciais para a comunicação neuronal. Estes receptores exercem importante função como mediadores da transmissão e da plasticidade sináptica - capacidade das sinapses ficarem fortes ou fracas em decorrência de estímulos que aumentem ou diminuam sua atividade
	2008	Molecular Mechanisms of Sensitization of Pain-transducing P2X3 Receptors by the Migraine Mediators CGRP and NGF	Analisar como os peptídeos CGRP e NGF atuam na cefaleia por meio de receptores P2X3.	Revisão de literatura.	A cefaleia da enxaqueca tem origem na estimulação dos terminais nervosos dos neurônios do gânglio trigêmeo que inervam as meninges. O CGRP e NGF sensibilizam neurônios trigeminais a transmitir mais sinais nociceptivos ao tronco central, durante episódios de cefaleia.
	2005	Mechanism of action of paracetamol	Caracterizar os mecanismos de ação do paracetamol em humanos, camundongos e células IN VITRO	Estudo experimental com delineamento explicativo no qual procurou elucidar o mecanismo de ação do paracetamol.	Acetaminofeno é geralmente considerado um fraco inibidor da síntese de prostaglandinas. No entanto, os efeitos in vivo do paracetamol são semelhantes aos dos inibidores seletivos da ciclooxigenase-2. Quando os níveis de ácido araquidônico são baixos, os PGs são sintetizados em grande parte pela COX-2 em células que contêm COX-1 e COX-2. Assim, a seletividade aparente do paracetamol pode ser devida à inibição de vias dependentes da COX-2 que estão ocorrendo a baixas taxas. o efeito analgésico do paracetamol é central e deve-se à

					ativação de vias serotoninérgicas descendentes, mas seu principal local de ação ainda pode ser a inibição da síntese de PG
	1999	Vasoconstriction in human isolated middle meningeal arteries: determining the contribution of 5-HT1B- and 5-HT1F-receptor activation	Determinar qual se o receptor 5-HT1F contribui para a vasoconstrição assim como 5-HT1B / 1D.	Ensaio clínico-laboratorial analítico autorizado pelo comitê de ética local	O sumatriptano é estruturalmente parecido com a serotonina (5-HT). seus efeitos podem estar relacionados com a ação inibitória do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) via conexão dele com os receptores 5HT1B/5HT1D, contudo isto não é totalmente compreendido.
SciELO	2016	Recomendações para o tratamento da crise migranosa - Um consenso brasileiro.	Estabelecer um consenso sobre o tratamento profilático da migrânea e de elaborar recomendações para os profissionais da área médica.	Revisão de literatura que teve um Comitê, no qual baseou-se em evidências da literatura médica mundial e na experiência pessoal dos integrantes, respeitando-se a realidade dos medicamentos existentes em nosso meio.	O ácido acetilsalicílico pode ser utilizado tanto nas cefaleias de fraca. Já o sumatriptano é preconizado seu uso nas crises moderadas. A dipirona tem sua recomendação para crises de fraca intensidade sobre a via oral (VO) e nas dores de cabeça de forte intensidade IV. O paracetamol apenas por VO em casos de nível fraco
LILACS	2012	Biossíntese e funções das lipoxinas na resolução da inflamação.	Realizar uma breve discussão sobre as lipoxinas, desde sua biossíntese até o seu papel no processo da resolução da inflamação.	Revisão de literatura.	O ácido acetilsalicílico age sobre as enzimas COX-1 e COX-2 ligando-se elas de forma irreversível e, portanto, inibindo a formação de prostaglandinas (PGH2) reduzindo inflamação e causando depleção da dor em decorrência da estimulação das lipoxinas, que atuam como moléculas antinoceptivas – reduzindo a sensibilidade dos nociceptores – reduzindo a permeabilidade de neutrófilos no local da inflamação. Além disso, deprime a produção de superóxido e citocinas por granulócitos e elevando a fagocitose dos macrófagos

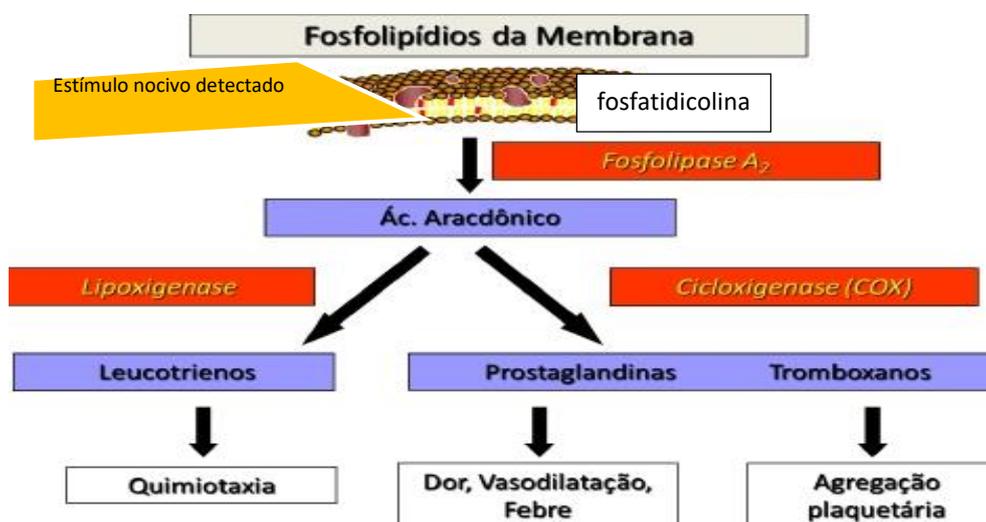
Fonte: Dados de pesquisa, 2018.

Ao visualizar o quadro síntese é possível perceber que a base de dados que mais teve publicações a respeito do tema do presente trabalho foi a MEDline (oito artigos) cujos anos de publicação concentraram-se entre 2005 e 2008. A metodologia prevalente neste quadro foi a de revisão de literatura – seis artigos – seguidos por ensaios científicos na *MEDline* (4 ensaios).

Os estudos apontam que quando o organismo sofre alguma agressão às células afetadas lançam mão da produção de citocinas, que são moléculas que apresentam interação autocrina, parácrina e endócrina afetando, portanto, a si mesma, ao seu redor e células bem distantes provocando a sensibilização de receptores do tipo nociceptores - responsáveis pela percepção dor – via detecção de calor, pressão e sinais químicos (SORDI; LIMA JR; ASSREUY, 2012).

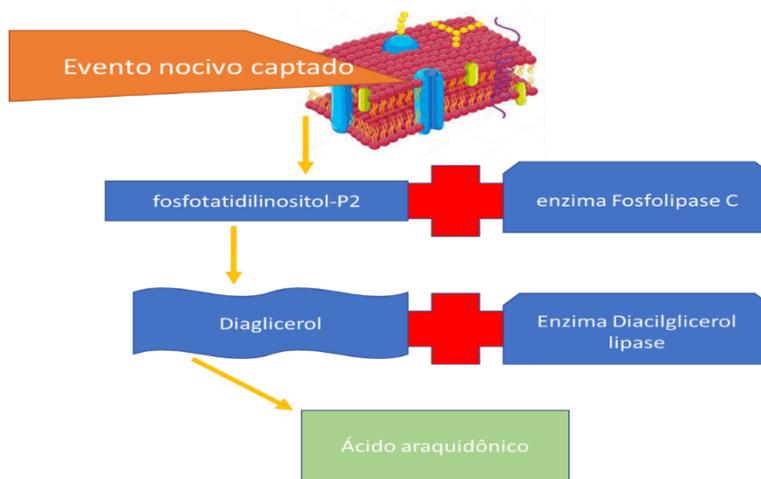
Em respostas aos sinais químicos as células que captam esse sinal iniciam a produção de ácido araquidônico. Eliminando os lipídios da bicamada lipídica, em especial, o fosfatidilcolina pela ação da enzima fosfolipase A2 transformando-o em ácido araquidônico. O outro mecanismo de produção do ácido araquidônico ocorre pela ação do fosfatidilinositol-P2 em associação com a enzima fosfolipase C que vai converter este lipídio em diacilglicerol e depois a enzima diacilglicerol lipase o converterá em ácido araquidônico que será metabolizando mais na frente pela COX-1 e COX-2 culminando a produção das prostaglandinas que servirá de substrato para síntese prostaglandinas, leucotrienos e tromboxano (RUBIN, 2013).

Figura 1 – Cascata de formação ácido araquidônico pela via da enzima fosfolipase A2, que age, principalmente sobre o fosfolípido fosfatidicolina.



Fonte: Adaptado de Rubin, 2013.

Figura 02 – Mostrando a via de produção do ácido araquidônico pela via do lipídio fosfatidilinositol-P2.



Fonte: Adaptado de Rubin, 2013.

O ácido acetilsalicílico age sobre as enzimas COX-1 e COX-2 ligando-se a elas de forma irreversível e, portanto, inibindo a formação de prostaglandinas (PGH₂ e outras) reduzindo inflamação e causando depleção da dor em decorrência da estimulação das Lipoxinas, que atuam como moléculas antinociceptivas – reduzindo a sensibilidade dos nociceptores – reduzindo a permeabilidade de neutrófilos no local da inflamação. Além disso, deprime a produção de superóxido e citocinas por granulócitos e elevando a fagocitose dos macrófagos (SORDI; LIMA JR; ASSREUY, 2012).

Nas cefaleias a redução do nível de dor se dá razão do ácido acetilsalicílico bloquear a COX-1 COX-2 evitando, assim, a formação das prostaglandinas – estruturas responsáveis pela vasodilatação que pode comprimir nervos e elevar a pressão intracraniana (PIC) e desencadear dor. Além disso, as lipoxinas aderem-se a estruturas nervosas noceptivas bloqueando o sítio e impedindo a detecção de sinais químicos, pressões ou calor. Mattos (2015), argumenta que este princípio ativo, nas cefaleias, bloqueia as aferências noceptivas do nervo trigêmeo, ao passo que impede a chegada do estímulo doloroso ao tálamo e ao córtex pré-frontal – estruturas responsáveis pela sensação dolorosa (VARANDAS, 2013).

O sumatriptano é um agonista seletivo dos receptores de serotoninérgicos 5HT_{1D} e 5HT_{1B} encontrados em vasos sanguíneos cerebrais e meninges, locais onde provocam vasoconstrição previsível, potente e prolongada. Além disso, é responsável por reduzir as pulsões nas artérias craniais, principalmente nas cefaleias pulsáteis, uma vez que este tipo é

associado a diminuição dos níveis de serotonina (5HT) secretados por plaquetas (KATZUNG; JULIUS, 2003).

O fármaco é estruturalmente parecido com a 5-HT (RAZZAQUE et al, 1999), e seus efeitos podem estar relacionados com a ação inibitória do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) via conexão dele com os receptores 5HT1B/5HT1D, contudo isto não é totalmente compreendido. Acreditam que o CGRP sensibilize os neurônios do nervo trigêmeo, fato que costuma aumentar a dor (GINIATULLIN; NISTRÍ; FABBRETTI, 2008).

O sumatriptano parece atuar mais no receptor 5HT1D quando se trata do nervo trigêmeo, mecanismo moleculares descritos por Zhao *et al.* (2016) revelam que há redução da excitabilidade das membranas do nervo via proteína quinase.

Quando está com cefaleia pode ocorrer um edema nos vasos sanguíneos craniais, assim como uma vasodilatação, a ligação do sumatriptano a membrana de células dos vasos sanguíneos parece produzir uma vasoconstrição e depleção do edema (AVISA, 2014). Isto se deve a hipótese de que os agonistas de 5-HT 1B/1D atuaram nas terminações neurais bloqueando neuropeptídeos relacionados a inflamação neurogênica, como o CGRP, neurocina A, substância P [estes dois últimos liberadores de histamina (vasodilatadora), interrompendo o extravasamento plasmático [causado por vasodilatação] na dura-máter que escolta a despolarização de axônios próximos a vasos sanguíneos após estimulação de fibras do nervo trigêmeo. Nesse sentido, o sumatriptano impede a liberação de químicas endógenas ao redor dos vasos e isto pode elucidar seu benefício no tratamento de crises de cefaleia (MAYER; SANDERS, 2003).

4 CONCLUSÕES

As cefaleias são produtos de perturbações homeostáticas, que desencadeiam uma cascata de processamento de informações, o estímulo nocivo é captado dos nociceptores e moldados em potenciais de ação celulares que percorrem estruturas nervosas com o auxílio e sob o formato de substâncias químicas e mediadores pró-inflamatórios acionados por ativação dos nociceptores pelo estímulo nocivo. Além disso, podem ser provocadas por eventos que promovam vasodilatação em vasos cefálicos, aumentando a pressão intracraniana (PIC).

Os principais medicamentos atuantes na analgesia cefálica podem agir de diversas maneiras sendo o ácido acetilsalicílico atuante por meio do bloqueio irreversível da cox-1 e cox-2 debelando a vasodilatação e reduzindo a PIC por meio da intervenção na formação das concentrações de prostaglandinas. Descomprimindo, portanto, estruturas nervosas, como

nervo trigêmeo. Este princípio ativo é mais eficaz em cefaleias de cunho inflamatório, visto que estimula a formação de lipoxinas, que por sua vez atuam na resolutividade inflamatória reduzindo a diapedese, a formação de superóxido e citocinas pro-inflamatórias.

O sumatriptano atua no processo de cefaleias evitando a liberação de químicas endógenas ao redor dos vasos sanguíneos cefálicos via ligação com receptores 5-HT 1B/1D impedindo a atuação de neuropeptídeos vasodilatadores liberadores de histamina, como CGRP (sensibilizador de neurônios do trigêmeo), neurocina A e substância P.

Princípios ativos como ácido acetilsalicílico e sumatriptano possuem mecanismos de ação bem distintos, o sumatriptano parece atuar sobre o mecanismo serotoninérgico via receptores de serotonina, inibindo a cefaleia por ela via, visto que tal neurotransmissor provoca analgesia e dessensibiliza estruturas nervosas. Além disso, a substância também bloqueia químicas endógenas (como neuropeptídeos) ao redor dos vasos, impedindo a vasodilatação.

Este trabalho contribui para um maior conhecimento acerca dos principais fármacos utilizados nas dores de cabeça, uma vez que descreve o mecanismo de ação deles e suas principais manifestações fisiológicas a nível de SNC. Este estudo limita-se aos mecanismos de ação dos medicamentos ácido acetilsalicílico e o sumatriptano. Sendo necessário mais estudos sobre esses mecanismos bem como outros, sobre outros medicamentos usados nas cefaleias.

REFERÊNCIAS

AVISA. **Succinato de Sumatriptana**. 2014. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=5964282015&pIdAnexo=2724489. Acesso em: setembro de 2018.

BASBAUM, A.; BUSHNELL, M.C. Pain: basic mechanisms. In: GIAMBERARDINO, M. A. **Pain – an updated review** – International Association for the Study of Pain. Seattle: IASP Press, 2002. p.3-7.

BORDINI, Carlos Alberto *et al.* Recomendações para o tratamento da crise migranosa - Um consenso brasileiro. **Arq. Neuro-Psiquiatria**. v.74, n.3, p.262-271, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/0004-282X2015021>. Acesso em: Agosto 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Acolhimento à demanda espontânea: queixas mais comuns na Atenção Básica. CADERNOS DE ATENÇÃO BÁSICA**. Brasília: Ed. Ministério da Saúde, 2012. 290 p. (Cadernos de Atenção Básica n. 28, Volume II) Disponível em:

http://189.28.128.100/dab/docs/publicacoes/cadernos_ab/caderno_28.pdf. Acesso em: 13 março 2018.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2017**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017. 210 p. Disponível em:

http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf. Acesso em: 13 mar. 2018.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Uso racional de medicamentos: temas selecionados** / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos – Brasília: Ministério da Saúde, 2012. 156 – (Série A. Normas e Manuais Técnicos) Disponível em:

http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/uso_racional_medicamentos_temas_selecionados.pdf. Acesso em: agosto. 2018.

CORREIA, Luciana Leonetti; LINHARES, Maria Beatriz Martins. Enxaqueca e Estresse em Mulheres no Contexto da Atenção Primária. **Psicologia: Teoria e Pesquisa**. Brasília. v. 30, n. 2, p. 145-152, Abr-Jun, 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ptp/v30n2/03.pdf>. Acesso em: 12 abr. 2018.

GHERPELLI, José Luiz Dias. Tratamento das cefaleias. **Jornal de Pediatria**. Vol. 78, Supl.1, 2002. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jped/v78s1/v78n7a02.pdf>. Acesso em: agosto. 2018.

GINIATULLIN, Rashid; NISTRINI, Andrea; FABBRETTI, Elsa. Molecular Mechanisms of Sensitization of Pain-transducing P2X3 Receptors by the Migraine Mediators CGRP and NGF. **Molecular Neurobiology**, v.37, n.1, p.83-90, fev, 2008. Disponível em: doi:10.1007/s12035-008-8020-5 . acesso em set de 2018.

KATZUNG, B. G; MASTERS S. B; TREVOR, A. J. **Farmacologia Básica e Clínica**. 12 ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.

KATZUNG, B.G; JULIUS D.J. Histamina, serotonina e os alcaloides do esporão do centeio. *In:_____ Farmacologia Básica*. 8. ed, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003, p. 233-257.

MATTOS, G. R. *In: Farmacoterapia das Enxaquecas*. SILVA, Penildon. farmacologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. p. 481-484.

MAYER, S.E.; SANDERS-BUSH, E. Agonistas e Antagonistas dos receptores de 5-hidroxitriptamina (Serotonina). *In: GOODMAN & GILMAN. As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 10. ed. Trad. Carla de Mello Vorsatz *et al.* Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003, p.214-8

MENDES KDS, SILVEIRA RCCP, GALVÃO CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto Contexto Enfermagem**, v.17, n.4, p. 758-764, out./dez.2008.

MORITZ, Rachel Duarte; DUARTE, Danilo Freire; PEDERNEIRAS, Sérgio G. Fundamentos do mecanismo de ação de drogas. **Revista brasileira terapia intensiva**. Rio de Janeiro. V.10, n.2, p.90-95, abr./jun. 1998. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/profissionais/artigos/fundamentos_drogas.htm. Acesso em: 09 maio 2018.

PAOLETTI P; BELLONE C ; ZHOU Q . NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease. **Nat Rev Neurosci**. v.14, n.6, p.383-400, jun, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23686171>. Acesso em: setembro 2018.

PEIXOTO, Maria João Canavez. **GENÉTICA DA ENXAQUECA**. 2011. Dissertação de mestrado (mestrando em medicina) – instituto de ciências biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/62164/2/GENTICA%20DA%20ENXAQUECA.pdf> : acesso em ago de 2018.

RAZZAQUE, Z *et al*. Vasoconstriction in human isolated middle meningeal arteries: determining the contribution of 5-HT_{1B}- and 5-HT_{1F}-receptor activation. **British Journal of Clinical Pharmacology**. v.47, n.1, p.75-82, jan., 1999. Disponível em: doi:10.1046/j.1365-2125.1999.00851. Acesso em: setembro 2018.

RUBIN, Emanuel *et al*. **Rubin patologia**: bases clinicopatológicas da Medicina. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

SORDI, Regina de; LIMA JR, Octavio Menezes de; ASSREUY, Jamil. Biossíntese e funções das lipoxinas na resolução da inflamação. **Publicatio UEPG**. V.12, n.1, 2012. Disponível em <http://www.revistas2.uepg.br/index.php/biologica/article/view/4688>. Acesso em: agosto de 2018.

VARANDAS, Cláudia Maria Brás. **Fisiopatologia da Dor**. 2013. 79 f. Dissertação (mestre em ciências farmacêuticas) - Universidade Fernando Pessoa, Porto. Disponível em https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/4152576/mod_resource/content/1/dor1.pdf. Acesso em: agosto. 2018.

ZHAO, Xianyang *et al*. Serotonin type-1D receptor stimulation of A-type K⁺channel decreases membrane excitability through the protein kinase A- and B-Raf-dependent p38 MAPK pathways in mouse trigeminal ganglion neurons. **Cellular Signalling**, v.28, n.8, p.979-988, ago, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2016.05.004>. Acesso em: setembro 2018.