

Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências da Saúde
Graduação em Farmácia

João Marcos Araújo da Silva

**Canais iônicos como possíveis alvos farmacológicos para o tratamento da
dismenorreia primária: uma revisão de literatura**

João Pessoa
2024

João Marcos Araújo da Silva

**Canais iônicos como possíveis alvos farmacológicos para o tratamento da
dismenorreia primária: uma revisão de literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Coordenação do Curso de Graduação em
Farmácia, do Centro de Ciências da Saúde, da
Universidade Federal da Paraíba, como parte
dos requisitos para obtenção do grau de
Bacharel em Farmácia.

João Pessoa

2024

João Marcos Araújo da Silva

**Canais iônicos como possíveis alvos farmacológicos para o tratamento da
dismenorreia primária: uma revisão de literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Coordenação do Curso de Graduação em
Farmácia, do Centro de Ciências da Saúde, da
Universidade Federal da Paraíba, como parte
dos requisitos para obtenção do grau de
Bacharel em Farmácia.

Aprovado em **26/04/2024**

Banca Examinadora



Documento assinado digitalmente
BAGNOLIA ARAUJO COSTA
Data: 16/05/2024 00:36:07-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Bagnólia Araújo Costa
Departamento de Ciências Farmacêuticas/CCS - UFPB
Orientadora



Documento assinado digitalmente
LIANA CLEBIA DE MORAIS PORDEUS
Data: 14/05/2024 16:11:25-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Liana Clébia de Moraes Pordeus
Departamento de Fisiologia e Patologia /CCS - UFPB
Examinadora



Documento assinado digitalmente
ISLANIA GISELIA ALBUQUERQUE GONCALVES
Data: 15/05/2024 21:17:50-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Islânia Giselia Albuquerque Gonçalves
Departamento de Ciências Farmacêuticas/CCS - UFPB
Examinadora

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

S586c Silva, João Marcos Araújo da.

Canais iônicos como possíveis alvos farmacológicos para o tratamento da dismenorréia primária : uma revisão de literatura / João Marcos Araújo da Silva. - João Pessoa, 2024.
91 f. : il.

Orientação: Bagnólia Araújo Costa.
TCC (Graduação) - UFPB/CCS.

1. Dismenorréia primária. 2. Canais iônicos. 3. Canais de potássio. 4. Canais de cálcio. 5. Canais de sódio. 6. Canais de cloreto. I. Costa, Bagnólia Araújo. II. Título.

UFPB/CCS

CDU 618.175

“Tudo no mundo começou com um sim. Uma molécula disse sim a outra molécula e nasceu a vida. (...) Enquanto eu tiver perguntas e não houver respostas, continuarei a escrever.”

Clarice Lispector, A Hora da Estrela (1977)

“Eu sei que ia ser muito mais fácil eu continuar pensando igualzinho a eles. Mas eu não pensava, e daí?”

Lygia Bojunga, A Bolsa Amarela (1976)

Aos meus pais, João José da Silva e Maria Alba Araújo da Silva, que jamais mediram esforços para realização de todos os meus sonhos! A vocês, dedico!

Agradecimentos

Sou extremamente e eternamente grato a Maria Alba Araújo da Silva e João José da Silva, a quem orgulhosamente chamo de “mainha” e “painha”. Obrigado por sempre me incentivarem em todos os meus sonhos e por sempre se esforçarem ao máximo para que eu os realizasse. Sem vocês a graduação em Farmácia e este trabalho de conclusão de curso jamais seriam possíveis. Desculpem por toda a ausência física que os mais de 300 Km proporcionam, mas saibam que vocês estão sempre comigo no meu coração!

Aos meus avós maternos Maria José de Araújo Pereira e Sátiro Pereira de Araújo, a quem carinhosamente chamo de “mãe” e “pai”, bem como a minha tia Ana Araújo da Silva, por todo o incentivo aos meus estudos e por todo apoio durante estes anos de graduação.

Agradeço a magnífica Profa. Dra. Bagnólia Araújo Costa, a quem orgulhosamente escolhi como orientadora científica. Lembro-me, como se fosse ontem, de assistir minha primeira aula de Princípios de Sinalização e Transdução Celulares e pensar: “se um dia eu realmente me tornar professor, quero ser como ela”. A senhora é um exemplo de docente, farmacêutica e humana em quem me espelho sempre. Obrigado pelos puxões de orelha, pelas dicas e por ter me aceitado como orientando, já pertinho do término do curso. Sinto orgulho de ter uma conterrânea que me inspira a não baixar a cabeça mesmo quando aparentemente não se tem saída.

Agradeço as todas as contribuições que a Profa. Dra. Liana Clébia de Moraes Pordeus do Departamento de Fisiologia e Patologia (DFP/CCS) e a Profa. Dra. Islânia Giselia Albuquerque Gonçalves do Departamento de Ciências Farmacêuticas (DCF/CCS) primeiro por aceitarem o convite em participar da banca de avaliação deste trabalho e pelas excelentes e oportunas contribuições.

A Profa. Dra. Fabiana de Andrade Cavalcante do Departamento de Fisiologia e Patologia (DFP/CCS), minha ex-orientadora na monitoria de Fisiologia Humana. Com a senhora aprendi e aprendo diariamente. Obrigado por todo conhecimento, correções e paciência comigo quando estava começando a engatinhar no campo das ciências fiso-farmacológicas, sou eternamente grato pela sua confiança depositada em mim.

A toda a equipe do Laboratório de Farmacologia Funcional George Thomas da Universidade Federal da Paraíba. Especialmente, aos pós-graduandos Ray Ravilly Alves Arruda, Maxsyara Felismino da Silva Soares e Bárbara Cavalcanti Barros por

todo apoio nas correções, treinos, ajuda e companheirismo para tentar me adaptar a um novo mundo que é a farmacologia.

Aos excelentes professores Profa. Dra. Daniele Idaline Janebro Ximenes (Citologia Clínica), Profa. Dra. Laísa Vilar Cordeiro (Parasitologia Clínica), Profa. Dra. Francisca Inês de Souza Freitas (Parasitologia Clínica), Prof. Dr. Francisco Humberto Xavier Junior (Tecnologia de Medicamentos), Prof. Dr. Pablo Queiroz Lopes (Farmacotécnica), Prof. Dr. Robson Cavalcante Veras (Hematologia Clínica), Prof. Dr. Sócrates Golzio dos Santos (Toxicologia) e a Profa. Dra. Silvana Teresa Lacerda Jales (Tecnologia de Medicamentos), ambos do Departamento de Ciências Farmacêuticas (DCF/CCS), por todo empenho e brilhantismo durante as aulas, bem como todo o auxílio na minha formação acadêmica.

A minha ex-orientadora Profa. Eloiza Helena Campana do Departamento de Ciências Farmacêuticas (DCF/CCS). Com você aprendi muito sobre a maravilhosa (e complicada!) biologia molecular e genética de microrganismos. Obrigado pelos momentos de descontração e todo o apoio quando decidi mudar de área aos 45 minutos do segundo tempo. Por todo o carinho, mesmo com essa mudança, muito obrigado. Por mais pessoas como a senhora na Academia, pois a ciência sempre deve prevalecer.

As ex-orientadoras Profa. Dra. Julice Dutra Lopes e Profa. Dra. Ana Flávia Santos Coelho, ambas do Departamento de Engenharia Química (DEQ/CT), a quem tive o prazer de conhecer e conviver na minha primeira tentativa de graduação em Química Industrial. Obrigado por sempre terem incentivado minha curiosidade científica, minha aspiração à docência e por nunca terem podado as ideias mirabolantes que eu propunha nas monitorias. Vocês me ensinaram muito sobre docência, escrita e ética científica, sendo exemplos de professoras que amam ensinar mesmo que as condições não sejam favoráveis.

Agradeço também aos meus amigos da graduação: Carlos Eduardo da Silva Carvalho, Evelllyn Myllena Cardoso Soares, Hayaly Felinto Alves, Ana Maria Campelo de Araújo, Ingrid Ayanne de Souza Oliveira, Khylmara Luhnny Fernandes, Marina Barros de Oliveira Santos, Larissa Figueiredo Pacheco e Lailla Yasmin Pereira. Posso dizer que testei muito a paciência de vocês durante os seminários em grupo e quaisquer outras atividades, mas agradeço por tornarem essa jornada acadêmica menos difícil. Morar fora, em uma nova cidade, aprendendo a ser adulto enquanto aprendia a diferença entre “fármaco” e “medicamento” foi mais divertido com vocês.

Obrigado pelos momentos mais leves e de estudos juntos. Isso definitivamente fez um diferencial nesta trajetória.

As minhas amigas patoenses Beatriz Pereira de Moura e Vitória Lucena. Obrigado pelos anos de amizade, por sempre serem um ponto de apoio, mesmo após anos de término do ensino médio, e pelas incansáveis ajudas e conselhos durante a graduação.

A vocês sou extremamente grato,

João Marcos Araújo da Silva

Resumo

A dismenorreia primária (DisP) é uma desordem ginecológica mais comum em mulheres em idade fértil, sendo caracterizada principalmente por cólicas uterinas dolorosas e intensas, sudorese, calafrios, dores de cabeça e irritabilidade. O principal tratamento para esta disfunção compreende três grandes classes de medicamentos: os anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs), os antiespasmódicos e os de anticoncepcionais hormonais, no entanto, estas alternativas podem não ser eficazes para toda a população, além de apresentar efeitos colaterais significativos como distúrbios gastrintestinais, cardiovasculares e ganho de peso, diminuindo ou impossibilitando adesão ao tratamento. Diante de estudos clínicos que demonstraram a potencialidade de bloqueadores de canais de cálcio em diminuir as cólicas uterinas exacerbadas pela DisP, foi hipotetizado neste trabalho, a possível potencialidade da modulação de canais iônicos para o tratamento desta desordem. Por meio de uma revisão de literatura de caráter descritivo e observacional, entre os anos de 2000-2024, foram selecionados estudos nas bases de dados *SciELO*, *PubMed*, *SCOPUS* e Google Acadêmico, em inglês ou em português, que nortearam a construção de uma revisão sobre a fisiologia uterina, fisiopatologia, epidemiologia e tratamento clássico da dismenorreia primária, bem como a modulação de canais iônicos de sódio, potássio, cálcio e cloreto como ferramentas para atingir o relaxamento uterino ou inibir a sua contração. Apesar da limitação dos estudos em relacionar a funcionalidade de canais iônicos com a DisP, foi possível se observar a potencialidade que estas proteínas transmembranares tem para a reatividade contrátil e relaxante desse órgão, permitindo teorizar-se que a modulação negativa de canais de cálcio (Ca_v1 e Ca_v3) e do canal de cloreto ativado por cálcio ($CaCC$), bem como a modulação positiva de canais de potássio (BK_{Ca} , K_{Na} e K_v) e dos canais de sódio insensíveis à voltagem (Na_v) podem ser alternativas moleculares para diminuir a contratilidade uterina exacerbada na DisP.

Palavras-chave: dismenorreia primária; canais iônicos; canais de potássio; canais de cálcio, canais de sódio; canais de cloreto.

Abstract

Primary dysmenorrhea (PD) is the most common gynecological disorder in women of fertile age, being characterized mainly by painful and intense uterine cramps, sweating, chills, headaches, and irritability. The main treatment for this dysfunction comprises three major classes of medications: non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), antispasmodics and hormonal contraceptives, however, these alternatives may not be effective for the entire population, in addition to presenting significant side effects such as gastrointestinal and cardiovascular disorders and weight gain, reducing, or making it impossible to adhere to treatment. In view of clinical studies that demonstrated the potential of calcium channel blockers to reduce uterine cramps exacerbated by PD, the possible potential of ion channel modulation for the treatment of this disorder was hypothesized in this study. Through a literature review of a descriptive and observational nature, between the years 2000-2024, studies were selected from the SciELO, PubMed, SCOPUS and Google Scholar databases, in English or Portuguese, which guided the construction of a review on uterine physiology, pathophysiology, epidemiology and classic treatment of primary dysmenorrhea, as well as the modulation of sodium, potassium, calcium and chloride channels as tools to achieve uterine relaxation or inhibit its contraction. Despite the limitation of studies in relating the functionality of ion channels with DisP, it was possible to observe the potential that these transmembrane proteins have for the contractile and relaxing reactivity of this organ, allowing it to be theorized that the negative modulation of calcium channels ($Ca_v 1$ and $Ca_v 3$) and the calcium-activated chloride channel (CaCC), as well as the positive modulation of potassium channels (BK_{Ca} , K_{Na} and K_v) and voltage-insensitive sodium channels ($Na_v i$) can be molecular alternatives to reduce exacerbated uterine contractility in PD.

Keywords: primary dysmenorrhea; ion channels; potassium channels; calcium channels, sodium channels; chloride channels.

Lista de Figuras

Figura 1 – Vista posterior dos órgãos genitais femininos internos.....	20
Figura 2 – Inervação dos órgãos genitais femininos internos.....	22
Figura 3 – Canais iônicos que compõe o oscilador de voltagem da membrana de miócitos uterinos.	23
Figura 4 – Esquematização de eventos eletrofisiológicos e bioquímicos observados em miométrio de útero não-grávido durante o potencial de ação. Em A , mudanças no potencial de membrana. Em B , a concentração intracelular de Ca^{2+} . Em C , o tônus muscular.....	24
Figura 5 – Estrutura e função de junções comunicantes.....	25
Figura 6 – Acoplamento farmacomecânico de contração da célula muscular lisa uterina pelo sistema $G_{q/11}$ -PLC $\beta 1$	28
Figura 7 – Acoplamento farmacomecânico de contração da célula muscular uterina pelo sistema $G_{i/o}$ -PLC $\beta 2$	29
Figura 8 – Acoplamento farmacomecânico de relaxamento da célula muscular lisa uterina pelo sistema efetor G_s -AC.....	31
Figura 9 – Acoplamento farmacomecânico de relaxamento da célula muscular lisa uterina pela via do NO.....	32
Figura 10 – Controle do eixo hipotálamo-hipófise-ovários (HHO). Em A , alças de retroalimentação curta e longa que os hormônios ovarianos têm sobre a liberação de GnRH. Em B , regulação da liberação de GnRH por ação de neurotransmissores e neuro-hormônios.	34
Figura 11 – Mecanismos genômicos exercidos pelo estradiol para regulação da reatividade miometrial.	36
Figura 12 – Mecanismos genômicos exercidos pela progesterona para regulação da reatividade miometrial.	37
Figura 13 – Esquematização da resposta inflamatória desencadeada em decorrência da diminuição de progesterona plasmática.	38
Figura 14 – Esquematização da formação de prostaglandinas pela via da PLA_2 no endométrio após a queda nos níveis plasmáticos de progesterona.....	39
Figura 15 – Esquematização molecular dos fatores desencadeantes da dismenorreia primária (DisP).	40
Figura 16 – Esquematização do diagnóstico clínico diferencial para a dismenorreia a partir achados do histórico médico do paciente e do exame físico.	43
Figura 17 – Esquematização das flutuações na concentração plasmáticas dos hormônios ovarianos. Em A , o ciclo menstrual normal. Em B , a terapia com	

anticoncepcionais combinados. Em C , a terapia com uso apenas de progestágenos.	44
Figura 18 – Mecanismo de ação anti-inflamatório e tocolítico desempenhado por ação dos anti-inflamatórios não-esteroides tradicionais ou dos anti-inflamatórios não-esteroides seletivos.....	46
Figura 19 – Hipótese do mecanismo de ação antinociceptivo, no sistema nervoso periférico, desempenhado por ação dos metabólitos da dipirona.	47
Figura 20 – Hipótese do possível mecanismo de ação da associação de escopolamina e dipirona para efeito espasmolítico desta formulação.	49
Figura 21 – Estrutura genérica das subunidades de um Na_v de mamífero.	54
Figura 22 – Estrutura genérica das subunidades de um Na_{vi} de mamífero.	56
Figura 23 – Estrutura genérica das subunidades de um Ca_v do tipo 1 de mamífero.	57
Figura 24 – Estrutura genérica das subunidades de um Ca_v do tipo 3 de mamífero.	59
Figura 25 – Estrutura genérica das subunidades de um K_v de mamífero.....	60
Figura 26 – Estrutura genérica das subunidades de um K_{ATP} de mamífero.	62
Figura 27 – Estrutura genérica das subunidades de um BK_{Ca} de mamífero.	64
Figura 28 – Estrutura genérica das subunidades de IK_{Ca} e SK_{Ca} de mamífero.	65
Figura 29 – Estrutura genérica das subunidades de K_{Na} de mamífero.....	66
Figura 30 – Estrutura genérica das subunidades de CaCC de mamífero.	67
Figura 31 – Resumo visual das modulações em canais iônicos alvos deste estudo como ferramenta para diminuição de cólicas uterinas.	69

Lista de abreviaturas

[Ca²⁺]_c	concentração citosólica de Ca ²⁺
4-AA	aminoantipirina
4-MAA	4-metilaminopirina
AA	ácido araquidônico
ACh	acetilcolina
ACOG	<i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>
AINEs	anti-inflamatórios não-esteroides
AMPA	receptor do ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionico do glutamato
ATP	trifosfato de adenosina
BK_{Ca}	canal de potássio ativado por cálcio de grande condutância
CaM	calmodulina
cAMP	monofosfato cíclico de adenosina
CAPs	proteínas associadas à contração
Ca_v	canal de cálcio dependente de voltagem
CB₁	receptor canabinoide do tipo 1
CGHFBC	<i>Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer</i>
cGMP	monofosfato cíclico de guanosina
COX-2	ciclo-oxigenase do tipo 2
CRH	hormônio liberador da corticotrofina
Cx	Conexina
DA	Dopamina
DAG	diacilglicerol
eNOS	sintase de óxido nítrico endotelial
ERα	receptor intracelular de estrogênio do tipo α
FP	receptor de prostaglandina F _{2α}
FSH	hormônio folículo estimulante
GABA	ácido γ-amino-butírico
GDP	difosfato de guanosina
Glu	Glutamato
GnRH	hormônio liberador das gonadotrofinas
GPCR	receptor acoplado à proteína G
G_{q/11}	proteína G _q e G ₁₁
G_s	proteína G _s
GTP	trifosfato de guanosina
HHO	eixo hipotâmico-hipofisário-ovariano

HNS	sistema neuro-hipófise hipotalâmico
IK_{Ca}	canal de potássio ativado por cálcio de condutância intermediária
IL-1β	interleucina 1 β
IL-6	interleucina 6
IL-8	interleucina 8
iNOS	sintase de óxido nítrico induzível
IP	receptor da prostaciclina
IP₃	1,4,5-trisfosfato de inositol
IP₃R	receptor de IP ₃
IkB	inibidor do fator nuclear κ B
K_{ATP}	canal de potássio sensível a ATP
K_{Na}	canal de potássio ativado por sódio
KP	kisspeptina
K_v	canal de potássio dependente de voltagem
L-Arg	L-arginina
L-Cit	L-citrulina
LH	hormônio luteinizante
M₂	receptor muscarínico do subtipo 2
M₃	receptor muscarínico do subtipo 3
MCP-1	fator quimiotático de monócitos do tipo 1
MLC	cadeia leve da miosina
MLCK	cinase de cadeia leve da miosina
MLCP	fosfatase da cadeia leve da miosina
MMP	metaloproteinase de matriz
mPR	receptor metabotrópico de progesterona
NA	noradrenalina
NADPH	fosfato de dinucleotídeo de nicotinamida e adenina
NALCN	canal não-seletivo de vazamento de Na ⁺
NCX	trocador 3Na ⁺ /Ca ²⁺
NFκB	fator nuclear κ B
NMDAR	receptor N-metil-D-aspartato do glutamato
NO	óxido nítrico
NOS	sintase de óxido nítrico
OT	receptor de ocitocina
Oci	ocitocina
PA	ácido fosfatídico
PC	fosfatidilcolina
PE	fosfatidiletaloamina

PGE₂	prostaglandina E ₂
PGF_{2α}	prostaglandina F _{2α}
PGI₂	prostaciclina
PIP₂	4,5-bisfosfato de fosfatidilinositol
PKA	proteína cinase dependente de cAMP
PKC	proteína cinase dependente de Ca ²⁺
PKG	proteína cinase dependente de cGMP
PLA₂	fosfolipase A ₂
PLC β1	fosfolipase C β1
PLC β2	fosfolipase C β2
PMCA	ATPase de Ca ²⁺ da membrana plasmática
PR_B	receptor intracelular de progesterona do tipo B
ROCK	cinase da RhoA
RyR	receptor de rianodina
SERCA	ATPase de Ca ²⁺ do retículo endo-sarcoplasmático
sGC	ciclase de guanilil solúvel
SK_{Ca}	canal de potássio ativado por cálcio de pequena condutância
TNF-α	fator de necrose tumoral α
TVP	trombose venosa profunda
TxA₂	tromboxano A ₂
VEGFR2	receptor do fator de crescimento do endotélio vascular do tipo 2
V_{1a}	receptor da vasopressina do tipo 1a
V_{1b}	receptor da vasopressina do tipo 1b
V₂	receptor da vasopressina do tipo 2
VEGF	fator de crescimento do endotélio vascular
ZIPK	proteína cinase de interação zíper
β₂	receptor adrenérgico β2
βγ	dímero βγ da proteína G
BCC	bloqueadores de canais de cálcio
Na_v	canal de sódio dependente de voltagem
K_{Ca}	canal de potássio ativado por Ca ²⁺

Obs.: As abreviaturas e os símbolos utilizados neste trabalho e que não constam nesta relação, encontram-se descritas no texto ou são convenções adotadas universalmente

Sumário

1 INTRODUÇÃO	18
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	20
2.1 Morfologia do útero não-grávido	20
2.1.1 Anatomo-histologia uterina	20
2.1.2 Inervação autonômica uterina	21
2.2 Fisiologia do útero não-grávido	22
2.2.1 Potencial de membrana miometrial	23
2.2.2 Musculatura lisa unitária do útero.....	25
2.2.3 Acoplamento excitação-contração miometrial	26
2.2.3.1 <i>Acoplamento farmacomecânico de contração do miométrio</i>	<i>26</i>
2.2.3.3 <i>Acoplamento farmacomecânico de relaxamento do miométrio</i>	<i>30</i>
2.2.4 Regulação endócrina do útero não-grávido.....	33
2.2.4.1 <i>Sistema neuro-hipofisário (HNS).....</i>	<i>33</i>
2.2.4.2 <i>Eixo hipotalâmico-hipófisário-ovariano (HHO).....</i>	<i>34</i>
2.2.4.3 <i>Menstruação: um evento inflamatório auto-limitado</i>	<i>37</i>
2.3 Dismenorreia primária (DisP)	40
2.3.1 Fisiopatologia da DisP	40
2.3.2 Epidemiologia da DisP	41
2.3.3 Sinais e sintomas na DisP	42
2.3.4 Diagnóstico da DisP	42
2.3.5 Tratamento farmacológico da DisP	43
2.3.5.1 <i>Anticoncepcionais hormonais</i>	<i>43</i>
2.3.5.2 <i>Anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs).....</i>	<i>46</i>
2.3.5.3 <i>Tocolíticos.....</i>	<i>48</i>
3 OBJETIVOS.....	51
3.1 Objetivos gerais	51
3.2 Objetivos específicos.....	51

4 METODOLOGIA	52
4.1 Delineamento do estudo	52
4.2 Critérios de amostragem	52
4.2.1 Critérios de inclusão	52
4.2.2 Critérios de exclusão	52
ARTIGO – Canais iônicos como possíveis alvos farmacológicos para o tratamento da dismenorreia primária	53
1 INTRODUÇÃO	53
2 CANAIS DE SÓDIO	54
2.1 Canais de sódio dependentes de voltagem (Na_v)	54
2.2 Canais de sódio insensíveis à voltagem (Na_v)	55
3 CANAIS DE CÁLCIO	57
3.1 Canais de cálcio dependentes de voltagem do tipo 1 (Ca_v 1)	57
3.2 Canais de cálcio dependentes de voltagem do tipo 3 (Ca_v 3)	58
4 CANAIS DE POTÁSSIO	60
4.1 Canais de potássio dependentes de voltagem (K_v)	60
4.2 Canais de potássio sensíveis a ATP (K_{ATP})	62
4.3 Canais de potássio ativados por cálcio (K_{Ca})	63
4.4 Canais de potássio ativados por sódio (K_{Na})	66
5 CANAIS DE CLORETO	67
5.1 Canais de cloreto ativados por cálcio ($CaCC$)	67
6 CONCLUSÕES	69
REFERÊNCIAS	70

1 INTRODUÇÃO

A dismenorreia é um termo derivado do grego que significa “sangramento mensal doloroso”, sendo a mais comum desordem ginecológica que afeta mulheres em idade fértil no mundo (Vlachou *et al.*, 2019). Essa disfunção é clinicamente caracterizada por dores pélvicas de diferentes intensidades, podendo ser subdividida, etiologicamente, em dismenorreia primária (DisP) e secundária (McKenna; Fogleman, 2021).

A DisP é caracterizada por apresentar cólicas menstruais dolorosas aliadas de outros sintomas como a sudorese, dores de cabeça, tremores, fraqueza e irritabilidade (Ferries-Rowe; Corey; Archer, 2020; Guimarães; Povóa, 2020). Apesar de autolimitada, esta disfunção acaba impactando negativamente a rotina de estudo e trabalho de diversas mulheres, impedindo, por vezes, que estas desenvolvam suas atividades cotidianas (Armour *et al.*, 2019).

Ainda nesse contexto, a fisiopatologia desta desordem caracteriza-se principalmente pela hipercontratibilidade miometrial causada pelo aumento na produção de prostaglandinas, como a prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), em resposta a diminuição na concentração plasmática de progesterona, que antecede a menstruação (Fajrin; Alam; Usman, 2020; Hacker; Gambone; Hobel, 2016). Observa-se também, com a diminuição desse hormônio esteroide, a instalação de um quadro inflamatório característico com produção de interleucina-8 (IL-8), interleucina 1β (IL- 1β), metaloproteinases de matrix (MMPs) e de peptídeo quimiotático de monócitos 1 (MCP-1) (Barcikowska *et al.*, 2020; Maybin; Critchley, Jabbour, 2011).

A farmacoterapia atual mais utilizada para o tratamento da DisP compreende o uso de anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs), como o ácido mefenâmico, dipirona e o ibuprofeno, além do uso de anticoncepcionais hormonais e a utilização de agentes antiespasmódicos, como a escopolamina. Ademais, entre as opções terapêuticas para o tratamento da DisP, podem ser através de terapias não farmacológicas, como a realização de atividades físicas, pilates, acupuntura e massagens, ou por terapias farmacológicas (Ferries-Rowe; Corey; Archer, 2020; Mendiratta; Lentz, 2012).

No entanto, estas opções de tratamento se demonstram limitadas e não eficazes para toda a população acometida por esta disfunção, além de ter efeitos colaterais significativos, tais como distúrbios gastrointestinais e cardiovasculares (Ferries-Rowe; Corey; Archer, 2020; Itani *et al.*, 2022).

Tendo em vista estas limitações, outros agentes tocolíticos devem ser pesquisados para controlar a sintomatologia da DisP. Neste contexto, estudos clínicos já demonstraram a potencialidade que bloqueadores de canais de cálcio (BCC), como o nifedipino, tem em diminuir as contrações dolorosas exacerbadas pela DisP em mulheres jovens-adultas acometidas por esta disfunção (Khalil, 2022).

Estes achados permitem levantar a hipótese que a modulação de canais iônicos presentes na membrana e, por consequência, modulação da reatividade contrátil miometrial, podem ser uma alternativa para o tratamento desta disfunção.

Logo, o intuito deste trabalho foi avaliar, através de uma revisão de literatura, a potencialidade de canais iônicos como alvos farmacológicos para o tratamento das cólicas menstruais dolorosas exacerbadas pela dismenorreia primária, uma vez que a quiescência uterina pode ser alcançada pela modulação de canais de sódio (Na^+), cálcio (Ca^{2+}), cloreto (Cl^-) e potássio (K^+) expressos no miométrio.

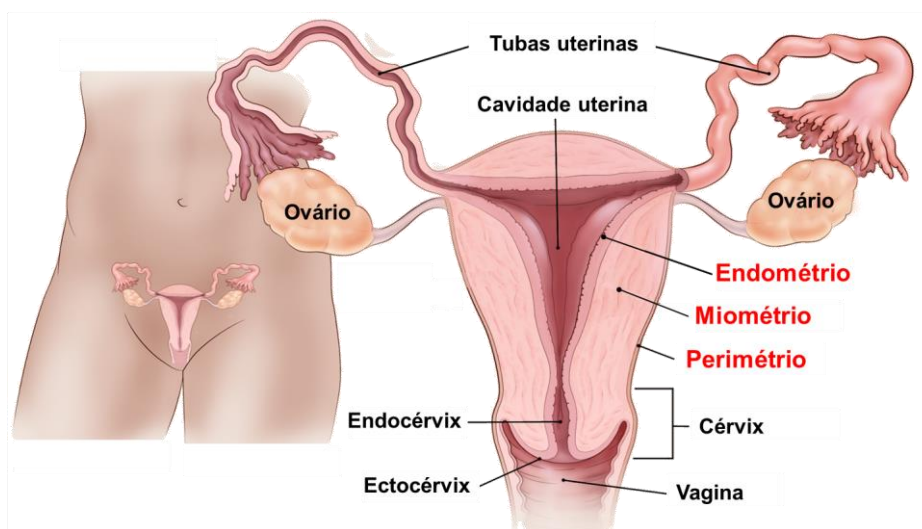
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Morfologia do útero não-grávido

2.1.1 Anatomo-histologia uterina

O útero (Figura 1) é um órgão ímpar e visceral do trato genital feminino, caracterizado por ser muscular, oco e de formato piriforme. Este órgão tem como principal função garantir as condições adequadas para implantação do embrião, desenvolvimento do feto durante a gestação e expulsão deste durante o parto (Moore; Dalley; Agur, 2021; Standring, 2021).

Figura 1 - Vista posterior dos órgãos genitais femininos internos.



Fonte: Adaptado de *American Cancer Society*, 2023.

Anatomicamente, é possível dividir este órgão em duas regiões distintas: colo e corpo uterinos, sendo separadas por um pequeno segmento chamado de istmo uterino (Fritsch, Kühnel, 2023; Standring, 2021).

Histologicamente, a camada mais luminal do útero é chamada de endométrio, sendo esta composta por células epiteliais colunares ciliadas e por uma lâmina basal de tecido conjuntivo frouxo, juntos constituindo a mucosa uterina (Abrahamsohn, 2016; Junqueira; Carneiro, 2023). Funcionalmente, essa camada pode ser dividida em funcional e basal, sendo bem irrigadas por arteríolas radiais e espiraladas. É importante ressaltar que é esta porção tecidual que se espessa a cada ciclo reprodutivo, degradando-se quando não há implantação do embrião e, por consequência, ocasionando a menstruação (Junqueira; Carneiro, 2023).

Subjacente ao endométrio, a camada intermediária e mais espessa do útero é chamada de miométrio, sendo composta por fibras musculares lisas distribuídas em três camadas: circular interna, intermediária em malha e longitudinal externa, sendo na camada intermediária que se situam as grandes artérias uterinas (Abrahamsohn, 2016; Pawlina, 2021).

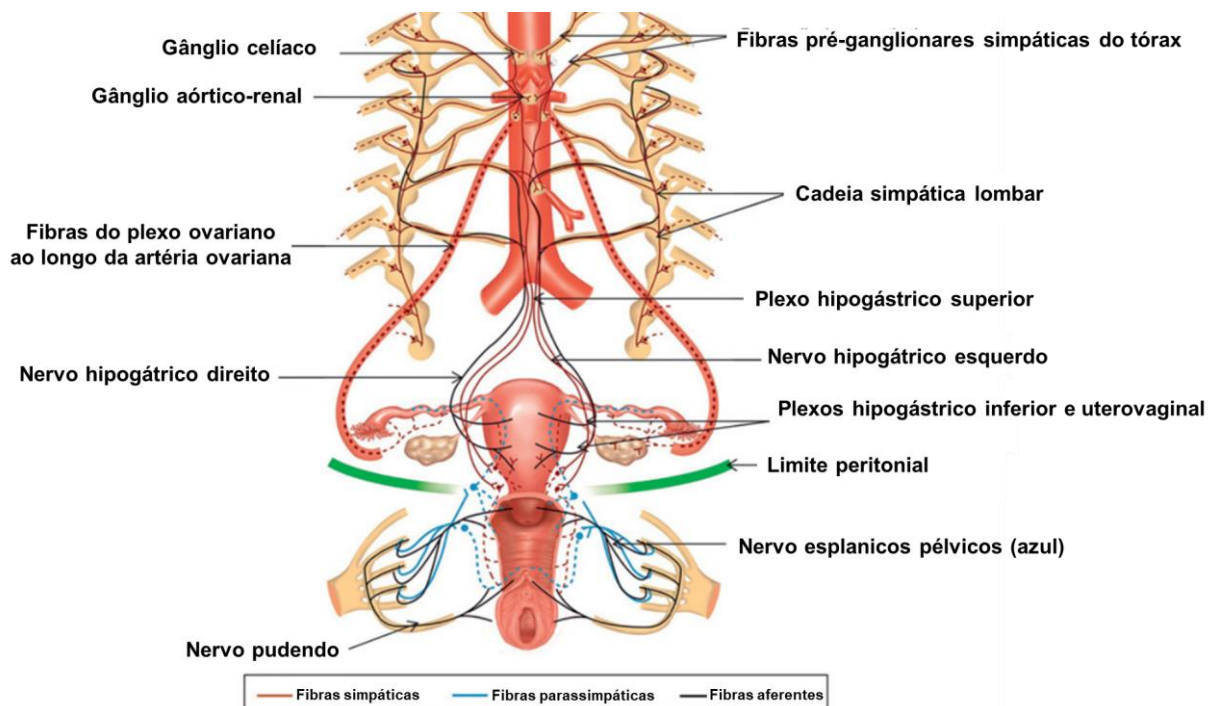
Por fim, o perimétrio é composto de tecido conjuntivo frouxo advindo da serosa que compõe o peritônio. Se caracterizando como uma fina camada que reveste o útero externamente (Pawlina, 2021).

2.1.2 Inervação autonômica uterina

A inervação parassimpática se origina dos segmentos sacrais (S2-S4), passando pelos nervos esplâncnicos e chegando até o plexo pélvico hipogástrico inferior útero-vaginal (Moore; Dalley; Agur, 2021; Standring, 2021; Tanos *et al.*, 2022). A ação colinérgica desta inervação varia bastante a depender de qual estágio do ciclo menstrual o útero se encontra, mas na camada miometrial a ação contrátil exercida pela acetilcolina já é bem descrita (Sato *et al.*, 1998; Papka *et al.*, 1999).

As fibras simpáticas, diferente das parassimpáticas, innervam amplamente todo o útero, tendo origem no tronco simpático toracolombar superior (T12-L2) e terminando no plexo uterino (Español *et al.*, 2022; Moore; Dalley; Agur, 2021), como como exemplificado na Figura 2.

Reconhecidamente, a ação noradrenérgica tem efeito *dual* sobre o miométrio a depender do estado em que esse se encontra. No útero não-grávido e nas primeiras semanas de gestação a noradrenalina tem efeito relaxante sob a musculatura lisa uterina, já nas últimas semanas de gestação este mesmo neurotransmissor exerce efeito contrátil (Brunton; Chabner; Knollmann, 2018; Koeppen; Stanton, 2018). Isto ocorre por uma alteração na densidade e tipo de receptores adrenérgicos, em resposta a flutuação hormonal característico do período gestacional e é essencial para auxiliar na expulsão do feto durante o trabalho de parto (Bottari *et al.*, 1983; Brunton; Chabner; Knollmann, 2018; Chanrachakul *et al.* 2003).

Figura 2 – Inervação dos órgãos genitais femininos internos.

Fonte: Adaptado de Guyer; Rajesh; Connor, 2020

2.2 Fisiologia do útero não-grávido

Os miócitos uterinos, assim como outros tipos de células musculares lisas, apresentam formato fusiforme, presença de corpos densos, acoplamento mecânico e capacidade de auto-excitação, ou seja, são capazes de gerar impulsos elétricos sem impulso neuronal ou hormonal (Wray; Prendergast, 2019; Wray *et al.*, 2015).

Ainda nesse contexto, em experimentos, já foi elucidado que todas as células musculares lisas do útero são capazes de gerar impulsos elétricos, mas a contribuição majoritária de qual camada miometrial e qual o tipo celular dita o ritmo de contração ainda não está em consenso (Luton *et al.*, 2018; Parkington; Coleman, 1998; Wray *et al.*, 2003). Em humanas, fortes evidências relatam que a camada muscular intermediária do fundo do útero são as mais rítmicas e ditam o padrão de contração de todo o miométrio (Kagami *et al.*, 2020; Wray; Prendergast, 2019).

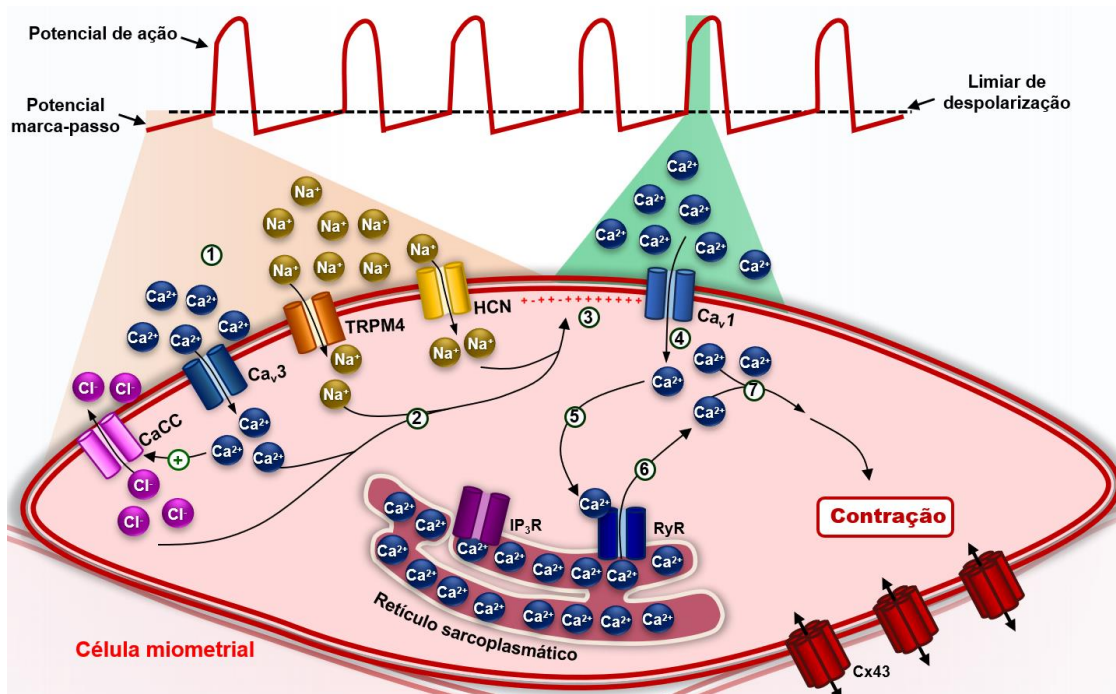
De maneira geral, o que torna este tipo celular diferente dos demais é o tamanho relativamente maior de suas fibras, podendo chegar até 5 mm, e as intensas contrações que ocorrem em decorrência de grandes correntes de Ca^{2+} pela membrana, que geram potenciais de ação característicos (Wray; Prendergast, 2019; Wray *et al.*, 2015).

2.2.1 Potencial de membrana miometrial

Os miócitos apresentam um potencial marca-passo semelhante ao encontrado nas células do nodo sinoatrial cardíaco, isto é, um potencial ascendente característico da auto-excitabilidade deste órgão (Parkington *et al.*, 1999; Wray; Arrowsmith, 2012).

No miométrio, diversos canais presentes na membrana e que compõe o oscilador de voltagem deste tecido permitem um constante influxo de Na^+ e Ca^{2+} , além do efluxo de Cl^- , caracterizando um potencial de repouso ascendente entre -90 a -60 mV (Berridge, 2012), como exemplificado na Figura 3.

Figura 3 - Canais iônicos que compõe o oscilador de voltagem da membrana de miócitos uterinos.



(1) O oscilador de voltagem uterino é formado por diversos canais presentes na membrana que garantem os ciclos de despolarização-repolarização, que por sua vez geram a ritmicidade contrátil do útero. (2) O influxo de Ca^{2+} pelos canais de cálcio dependentes de voltagem do tipo 3 (Ca_v3) e de sódio pelos receptores de potencial transitório relacionado a melastatina do tipo 4 (TRPM4) e pelos canais controlados por nucleotídeo cíclico ativados por hiperpolarização (HCN), bem como o efluxo de Cl^- pelos canais de cloreto ativados por cálcio (CaCC), permitem a geração do potencial marca-passo uterina pela lenta despolarização da membrana. (3) Com a diminuição do potencial de membrana, ocorre de abertura dos canais de cálcio dependentes de voltagem do tipo 1 (Ca_v1). (4) O influxo de Ca^{2+} por estes canais deflagram o potencial de ação uterino. (5) O Ca^{2+} consegue favorecer a liberação de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático por meio da ativação dos receptores de rianodina (RyR). (6) O aumento da $[\text{Ca}^{2+}]_i$ favorece a contração por interação com as proteínas contráteis (não demonstrado na figura).

Fonte: Autor, 2024.

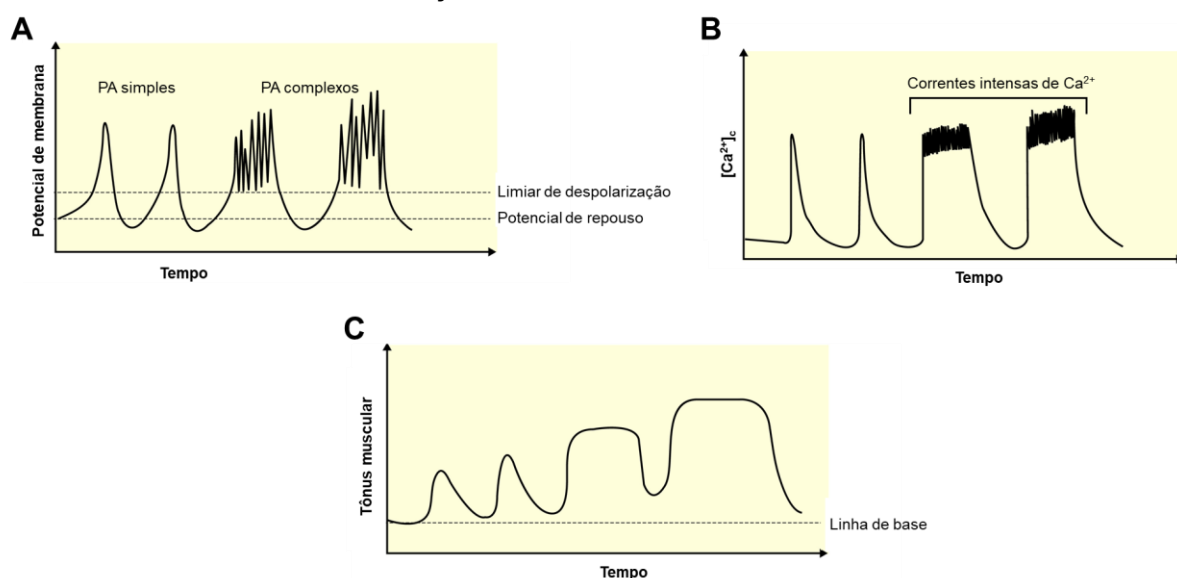
A chegada ao limiar de despolarização por volta de -55 mV (Figura 4A), garante a abertura de canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem do tipo 1 (Ca_v1), promovendo

o influxo de Ca^{2+} que contribui para a completa despolarização celular (Sanborn, 2011; Wray *et al.*, 2003; Parkington *et al.*, 1999; Shmygol *et al.*, 2007).

Além disso, canais de potássio dependentes de voltagem (K_v) são ativados na repolarização celular garantindo o efluxo de K^+ e aumentando o potencial membrana (Smith *et al.*, 2007; Amberg *et al.*, 2003; Kao, 1989). Por mecanismos ainda não tão esclarecidos, esse processo de despolarização-repolarização pode se dar de maneira simples, gerando um só pico despolarizante, ou complexa, quando há formação de diversos picos sobrepostos em um potencial de ação sustentado (Nakajima, 1971; Parkington; Coleman, 1988; Shmygol *et al.*, 2007; Wray *et al.*, 2015), como visto na Figura 4A.

Ademais, já se sabe que a formação de potenciais de ação complexos está intimamente relacionada com o aumento da condutância ao Ca^{2+} (Figura 4B), gerando um processo que Nakajima (1971) e Malik, Roh e England (2020) definem como “explosões de Ca^{2+} ”. A formação destes padrões complexos de despolarização-repolarização, em decorrência de intensas correntes de Ca^{2+} , estão diretamente relacionadas com a manutenção do tônus contrátil desta musculatura (Figura 4C).

Figura 4 – Esquematisação de eventos eletrofisiológicos e bioquímicos observados em miométrio de útero não-grávido durante o potencial de ação. Em **A**, mudanças no potencial de membrana. Em **B**, a concentração intracelular de Ca^{2+} . Em **C**, o tônus muscular.



PA: potencial de ação; $[\text{Ca}^{2+}]_c$: concentração citosólica de Ca^{2+} .

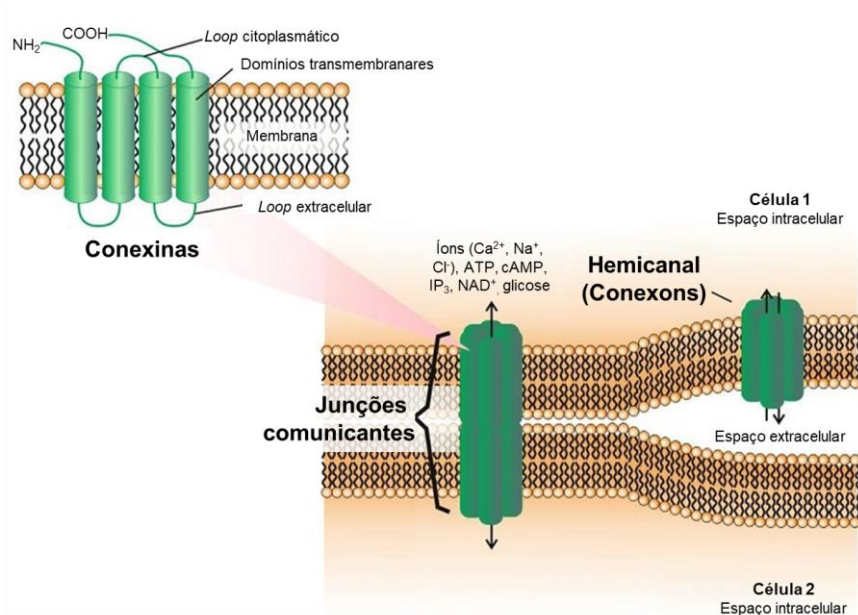
Fonte: Adaptado de Malik, Roh e England, 2020.

2.2.2 Musculatura lisa unitária do útero

O tipo de músculo liso que compõe o miométrio é do tipo unitário, essa característica faz com que as fibras musculares se conectem eletricamente por junções comunicantes (do inglês, *Gap Junctions*), favorecendo que o processo contrátil e relaxante ocorra mais rapidamente, fazendo desse músculo uma unidade coordenada (Hashitani; Lang, 2019; Koeppen; Stanton, 2018).

Estas junções comunicantes (Figura 5) são estruturas proteicas formadas por dois hemicanais chamados de *conexons* que, quando combinados, tem a capacidade de integrar o citoplasma de duas células adjacentes (Lampe; Laird, 2022; Nielsen *et al.*, 2012; Willecke *et al.*, 2002). Cada *conexon* é formado por seis subunidades oligomerizadas de conexinas, que são proteínas transmembranares que estruturam a formação de um canal na membrana plasmática de uma das células (Goodenough; Paul, 2009; Laird; Lampe, 2018; Meşe; Richard; White, 2007).

Figura 5 – Estrutura e função de junções comunicantes.



ATP: trifosfato de adenosina; cAMP: monofosfato cíclico de adenosina; IP₃: 1,4,5-trisfosfato de adenosina; NAD⁺: Dinucleotídio de nicotinamida adenina oxidado.

Fonte: Adaptado de Nesmiyanov, 2020.

Ainda nesse contexto, há uma variabilidade de conexinas que podem ser expressas por diferentes tipos celulares, gerando assim uma família de junções comunicantes distintas entre si. No miométrio de ratas e humanas, é expressa majoritariamente a conexina-43 (Cx43), sendo também já relatado a expressão de

Cx26, Cx40 e Cx45 (Nadeem *et al.*, 2017; Macintyre; Chan; Smith, 2007; Sheldon, 2014).

A expressão destas proteínas é regulada diretamente por hormônios ovarianos, tendo assim, densidade variável nas membranas das células miométriais dependendo da parte do ciclo reprodutivo em que se encontram (Nadeem *et al.*, 2017; Wray; Prendergast, 2019).

2.2.3 Acoplamento excitação-contração miométrial

O padrão de atividade do músculo uterino permite classificá-lo como fásico, já que há uma ritmicidade e intermitência de suas contrações (Koeppen; Stanton, 2018; Seow, 2021).

Igualmente a outros tipos de musculatura, é o aumento da concentração de Ca^{2+} no citosol ($[\text{Ca}^{2+}]_c$) que desencadeia o processo contrátil, sendo este aumento estimulado por diversos agentes hormonais e neurotransmissores (Hashitani; Lang, 2019; Seow, 2021; Webb, 2003).

Em um primeiro momento da contração da musculatura lisa, o aumento da $[\text{Ca}^{2+}]_c$ é mediada por uma liberação deste íon do retículo sarcoplasmático, constituindo o componente fásico da contração, nesta fase a força contrátil é rapidamente abolida. Para haver uma manutenção da força de contração é necessário que haja influxo de Ca^{2+} através de canais proteicos presentes na membrana, constituindo o componente tônico do processo contrátil (Koeppen; Stanton, 2018; Somlyo, Siegelman; 2012).

Como já se é bem descrito, o aumento da $[\text{Ca}^{2+}]_c$ é um dos principais fatores que promove a ativação da cinase da cadeia leve da miosina (MLCK), uma proteína indispensável neste tipo muscular que expressa uma miosina com baixa atividade ATPásica (Bárány, 1967; Seow, 2021; Somlyo, Siegelman; 2012; Tanaka *et al.*, 2008; Trybus, 1996).

2.2.3.1 Acoplamento farmacomecânico de contração do miométrio

Na via farmacomecânica de contração da musculatura lisa, o aumento de $[\text{Ca}^{2+}]_c$ é mediado pela ligação de um hormônio, neurotransmissor ou fármaco a um receptor acoplado a proteína G (GPCR), receptores intracelulares ou catalíticos, desencadeando uma via bioquímica de transdução de sinais que culmina na

contração da célula (Droogmans; Casteels, 1989; McFadzean; Gibson, 2009; Rembold, 1996).

Uma das principais vias farmacomecânicas que exerce efeito espasmódico é a da fosfolipase C $\beta 1$ (PLC $\beta 1$). No útero, as principais moléculas endógenas que utilizam desta via são a acetilcolina (ACh), a prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) e a ocitocina (Oci) que se ligam, respectivamente, aos receptores M_3 , FP e OT (Taylor *et al.*, 1991; Phaneuf *et al.*, 1993; Pehlivanoğlu; Doğan, 2013; Okamoto *et al.*, 2004; Dittrich *et al.*, 2009).

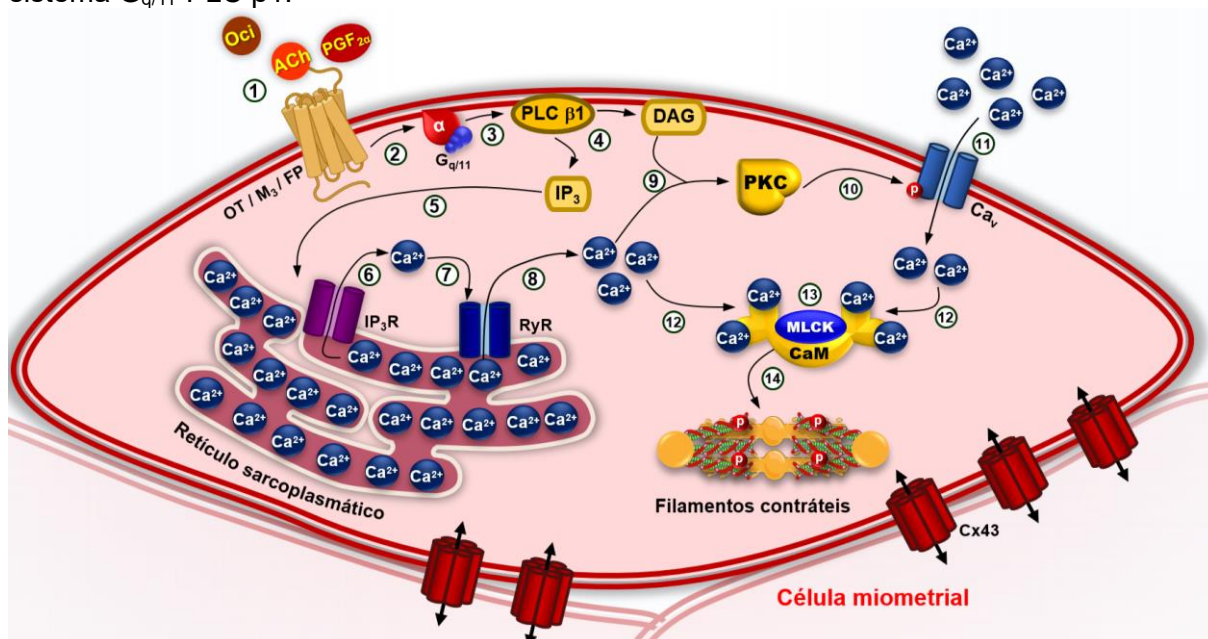
Nesta via, a ligação de algum destes agonistas a seus receptores gera ativação da proteína $G_{q/11}$, ao promover a troca do difosfato de guanosina (GDP) por trifosfato de guanosina (GTP) (Berridge, 2012; Brunton; Chabner; Knollmann, 2018).

A subunidade $\alpha_{q/11}$ ativa a PLC $\beta 1$, que hidrolisa o 4,5-bisfosfato de fosfatilinositol (PIP_2) em 1,4,5-trisfosfato de inositol (IP_3) e diacilglicerol (DAG). O IP_3 , por ser solúvel, migra pelo citosol e ativa os receptores de IP_3 (IP_3R) presentes na membrana do retículo sarcoplasmático, liberando Ca^{2+} . Este íon ainda se liga ao receptor de rianodina (RyR) e promove mais liberação de Ca^{2+} para o citosol (Berridge, 2012; Harden *et al.*, 2013; Liao; Carpenter, 2010; Rembold, 1996; Kirschstein *et al.*, 2009).

O Ca^{2+} se liga a proteína cinase dependente de Ca^{2+} (PKC), expondo o sítio de ligação ao DAG e favorecendo a translocação desta proteína para a membrana plasmática, quando ambos se ligam a esta cinase, ela se ativa e fosforila os Ca_v , ativando-os também (Newton, 1995).

O influxo resultante de Ca^{2+} para o citosol garante a formação do complexo de 4 Ca^{2+} com a calmodulina ($[4Ca^{2+}-CaM]$), que ativa a MLCK, gerando a fosforilação da cadeia leve da miosina e interação dos filamentos contráteis, contraindo a fibra muscular uterina (Rembold, 1996; Wray; Prendergast, 2019), como esquematizado na Figura 6.

Figura 6 – Acoplamento farmacomecânico de contração da célula muscular lisa uterina pelo sistema $G_{q/11}$ -PLC $\beta 1$.



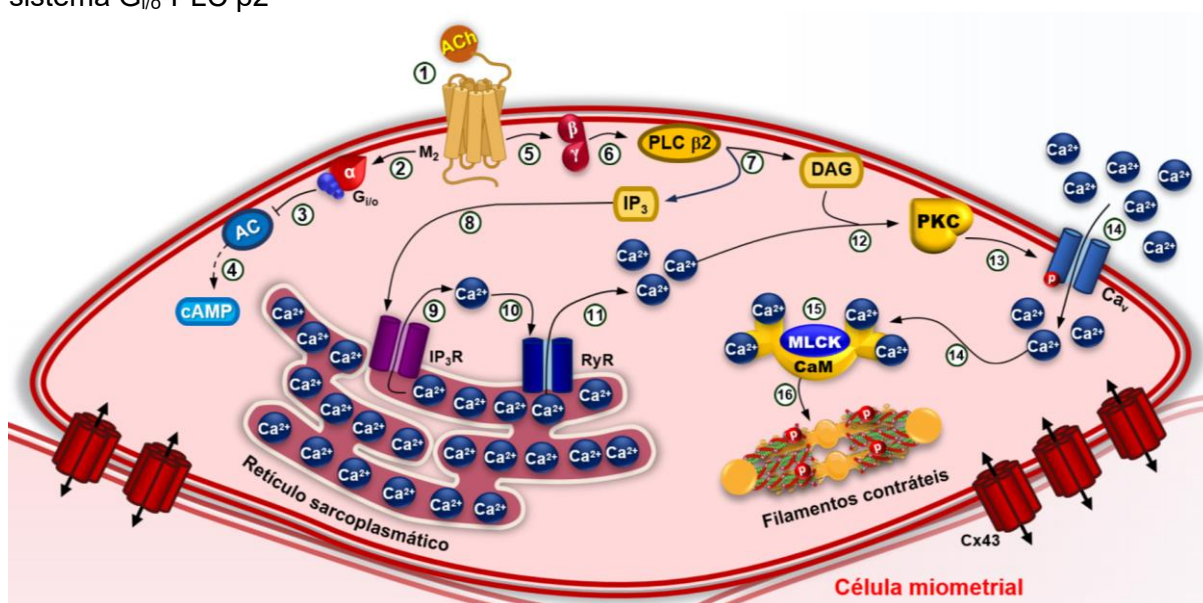
(1) A acetilcolina (ACh), Ocitocina (Oci) e prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) se ligam, respectivamente, aos seus receptores M_3 , OT e FP, induzindo uma mudança conformacional que atrai a proteína G_q ou G_{11} promovendo a troca de difosfato de guanosina (GDP) por trifosfato de guanosina (GTP), causando o impedimento estérico que dissocia a subunidade α_{GTP} do dímero $\beta\gamma$. (2) A subunidade α_{GTP} desta proteína ativa a fosfolipase C $\beta 1$ (PLC $\beta 1$). (4) Esta enzima hidrolisa o 4,5-bisfosfato de fosfatilinositol (PIP_2) em 1,4,5-trisfosfato de Inositol (IP_3) e diacilglicerol (DAG). (5) O IP_3 , por ser solúvel, migra pelo citosol e ativa o receptor de IP_3 (IP_3R), (6) liberando Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático. (7) O Ca^{2+} consegue se ligar ao receptor de rianodina (RyR), (8) promovendo mais liberação de Ca^{2+} para o citosol. (9) O Ca^{2+} se liga a proteína cinase dependente de Ca^{2+} (PKC), expondo o sítio ativo de ligação ao DAG, translocando-a para a membrana onde ela se ligará a esse lipídio, se tornando ativa. (10) A PKC fosforila os canais de cálcio dependentes de voltagem (Ca_v), (11) promovendo sua abertura e influxo de Ca^{2+} . (12) O aumento da $[Ca^{2+}]_c$ favorece a formação do complexo de 4 Ca^{2+} a calmodulina (CaM) e (13) este completo ativa a cinase da cadeia leve da miosina (MLCK). (14) A MLCK então fosforila os filamentos contráteis favorecendo a contração.

Fonte: Autor, 2024.

Torna-se importante destacar que, apesar de majoritariamente serem expressos receptores M_3 no músculo liso uterino, muitas espécies de mamíferos apresentam populações heterogêneas de outros receptores muscarínicos que também são envolvidos na contração do miométrio (Dittrich *et al.*, 2009; Pennefather; Gillman; Mitchelson, 1999; Uhlén *et al.*, 2015). Em espécies de ratas (Choppin *et al.*, 1990), camundongos fêmeas (Kitazawa *et al.*, 2008; Matsui *et al.*, 2002), coelhas (Brandes; Ruggieri, 1995) e cobaias fêmeas (Leiber; Marc; Harbon, 1990) há uma densidade considerável de receptores M_2 , levando a crer que a ativação deste receptor também possa levar ao processo contrátil do miométrio humano, ocasionando envolvimento das vias da fosfolipase C $\beta 2$ (PLC $\beta 2$) e da ciclase de adenilil (AC) na contração do miométrio (Dittrich *et al.*, 2009).

Quando a ACh se liga ao receptor M_2 , sua mudança conformacional ativa a proteína $G_{i/o}$. A subunidade $\alpha_{i/o}$ inibe a AC, diminuindo a concentração plasmática de monofosfato cíclico de adenosina (cAMP) favorecendo, de modo indireto, a contração. No entanto, diretamente, o dímero $\beta\gamma_{i/o}$ tem a capacidade de ativar a PLC $\beta 2$ e desencadear uma transdução de sinais semelhante ao já descrito para a PLC $\beta 1$, com aumento de IP_3 , DAG e Ca^{2+} (Berridge, 2012; Liao; Carpenter, 2010), como exemplificado na Figura 7.

Figura 7 – Acoplamento farmacomecânico de contração da célula muscular uterina pelo sistema $G_{i/o}$ -PLC $\beta 2$



(1) A acetilcolina (ACh) se liga aos seus receptores M_2 , (2) induzindo uma mudança conformacional que atrai a proteína G_i ou G_o promovendo a troca de difosfato de guanosina (GDP) por trifosfato de guanosina (GTP), causando o impedimento estérico que dissocia a subunidade α_{GTP} do dímero $\beta\gamma$. (3) A subunidade α_{GTP} destas proteínas inibem a ciclase de adenilil (AC), (4) diminuindo a concentração citosólica de monofosfato cíclico de adenosina (cAMP). (5) O dímero $\beta\gamma_{i/o}$ consegue ativar a fosfolipase C $\beta 2$ (PLC $\beta 2$). (7) Esta enzima hidrolisa o 4,5-bisfosfato de fosfatilinositol (PIP_2) em 1,4,5-trisfosfato de Inositol (IP_3) e diacilglicerol (DAG). (8) O IP_3 , por ser solúvel, migra pelo citosol e ativa o receptor de IP_3 (IP_3R), (9) liberando Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático. (10) O Ca^{2+} consegue se ligar ao receptor de rianodina (RyR), (11) promovendo mais liberação de Ca^{2+} para o citosol. (12) O Ca^{2+} se liga a proteína cinase dependente de Ca^{2+} (PKC), expondo o sítio ativo de ligação ao DAG, translocando-a para a membrana onde ela se ligará a esse lipídio, se tornando ativa. (13) A PKC fosforila os canais de cálcio dependentes de voltagem (Ca_v), (14) promovendo sua abertura e influxo de Ca^{2+} . (15) O aumento da $[Ca^{2+}]_i$ favorece a formação do complexo de 4 Ca^{2+} a calmodulina (CaM) e este complexo ativa a cinase da cadeia leve da miosina (MLCK). (16) A MLCK então fosforila os filamentos contráteis favorecendo a contração.

Fonte: Autor, 2024.

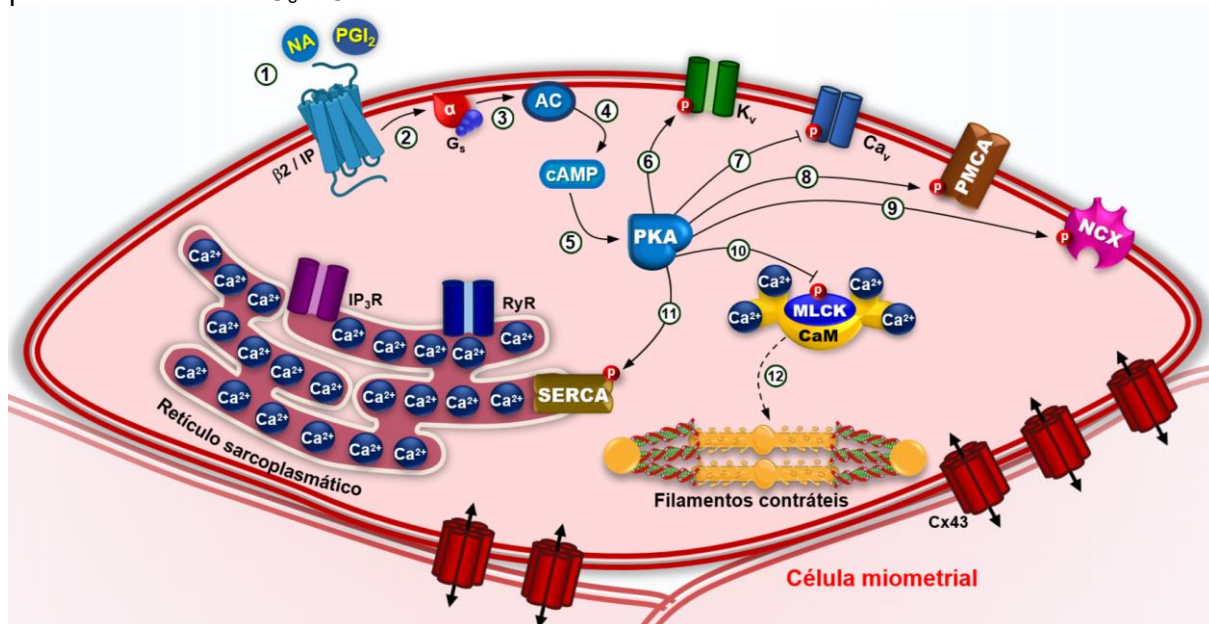
2.2.3.3 Acoplamento farmacomecânico de relaxamento do miométrio

O relaxamento da musculatura lisa uterina ocorre como estimulação de uma substância tocolítica (Pehlivanoğlu; Doğan, 2013; Rembold, 1996). Dentre as muitas substâncias que exercem esse efeito, destacam-se a noradrenalina (NA) e a prostaciclina (PGI_2), que se ligam, respectivamente, aos receptores β_2 e IP, presentes na membrana do miométrio (Pehlivanoğlu; Doğan, 2013; Jensen; Andersen; Wagner, 1987).

Uma vez que estas substâncias se ligam aos seus respectivos receptores, haverá ativação da proteína G_s . A subunidade α_s GTP ativa a AC, aumentando a concentração citosólica de cAMP ($[\text{cAMP}]_c$), garantindo a ativação da proteína cinase dependente de cAMP (PKA) ao dissociar as subunidades catalíticas das regulatórias desta cinase (Berridge, 2012; Wirth; Offermanns, 2012; Diskar *et al.*, 2010).

Quando no estado ativo, a PKA fosforila diversos alvos para garantir o efeito tocolítico. Dentre os alvos podem-se destacar a fosforilação e ativação das ATPases de Ca^{2+} do retículo endo-sarcoplasmático (SERCA) e da membrana plasmática (PMCA), garantindo o re-estoque e extrusão de Ca^{2+} , respectivamente. Promove também a fosforilação e ativação dos canais de potássio dependentes de voltagem (K_v) e dos trocadores de $3\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (NCX), de modo a gerar uma hiperpolarização e fechamento indireto de Ca_v , bem como diminuição direta dos níveis de Ca^{2+} . Além disso, a PKA também fosforila e inibe diretamente Ca_v e MLCK, diminuindo o nível citosólico de Ca^{2+} e impedindo a interação dos filamentos contráteis (Webb, 2003; Rembold, 1996; Murthy, 2006), como esquematizado na Figura 8.

Figura 8 – Acoplamento farmacomecânico de relaxamento da célula muscular lisa uterina pelo sistema efetor G_s -AC.



(1) A noradrenalina (NA) e a prostaciclina (PGI_2) se ligam, respectivamente, aos seus receptores β_2 e IP, induzindo uma mudança conformacional que atrai a proteína G_s e promovendo a troca de difosfato de guanosina (GDP) por trifosfato de guanosina (GTP), causando o impedimento estérico que dissocia a subunidade α_{GTP} do dímero $\beta\gamma$. (2) A subunidade α_{GTP} desta proteína ativa a ciclase de adenilil (AC). (4) Esta enzima hidrolisa trifosfato de adenosina (ATP) em monofosfato cíclico de adenosina (cAMP). (5) O cAMP ativa a proteína cinase dependente de cAMP (PKA) que então fosforila diversos alvos proteicos. (6) Fosforila e ativa o canal de potássio dependente de voltagem (K_v), favorecendo o efluxo de K^+ e hiperpolarização da membrana. (7) Fosforila e inibe os canais de cálcio dependentes de voltagem (Ca_v), impedindo o influxo de Ca^{2+} . (8) Fosforila e ativa a ATPase de Ca^{2+} da membrana plasmática (PMCA) e (9) o trocador $3Na^+/Ca^{2+}$ (NCX), diminuindo a $[Ca^{2+}]_c$. (10) Fosforila e inibe a cinase da cadeia leve da miosina (MLCK) e, por fim, (11) fosforila e ativa a ATPase de Ca^{2+} do retículo endo-sarcoplasmático (SERCA), favorecendo o re-estoque de Ca^{2+} e, assim, (12) o relaxamento do músculo liso uterino.

Fonte: Autor, 2024.

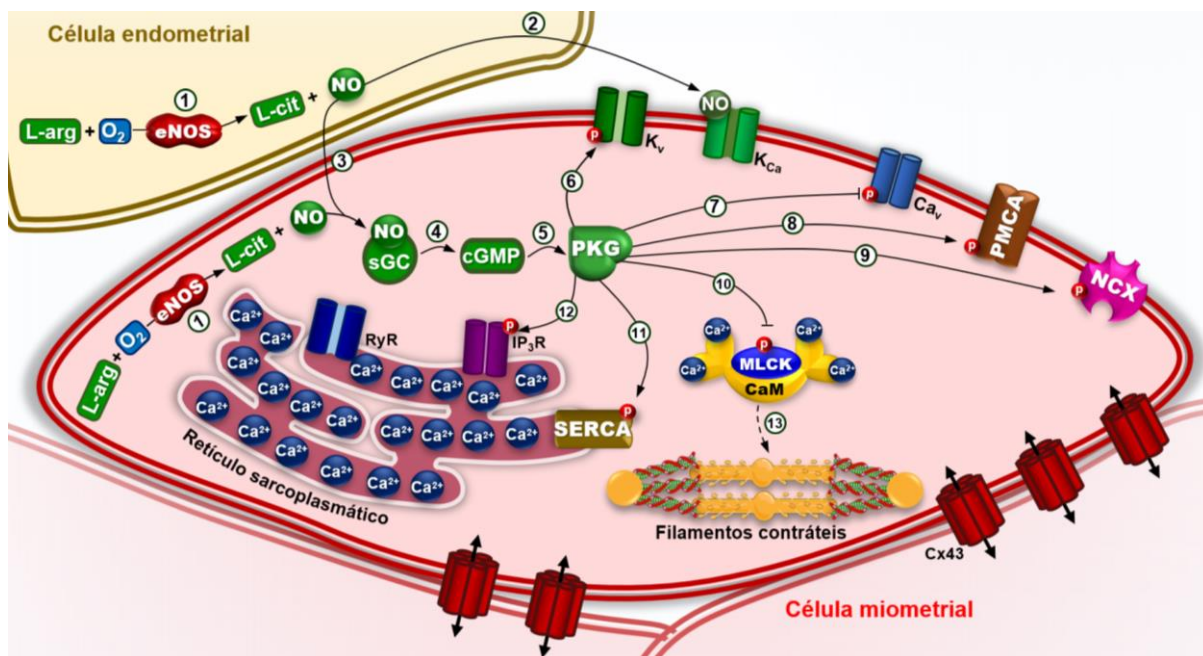
Outro fator muito importante para o relaxamento da musculatura uterina é a liberação de óxido nítrico (NO) pelo endométrio (Cameron; Campbell, 1998) e a produção deste fator relaxante pelo próprio miométrio (Favini *et al.*, 2003), principalmente pela sintase de óxido nítrico endotelial (eNOS), que utiliza da oxidação da L-arginina para produção de L-citrulina e NO, em uma reação mediada por cofatores como fosfato de dinucleotídeo de nicotinamida e adenina (NADPH) e Fe^{2+} (Alderton; Cooper; Knowles, 2001; Rafikov *et al.*, 2011).

Já é descrito que este radical consegue ativar diretamente canais de potássio ativados cálcio (K_{Ca}), gerando uma hiperpolarização na célula muscular lisa (Bradley *et al.*, 1998; Golan *et al.*, 2017; Shimano *et al.*, 2000; Wu *et al.*, 2002).

Para além disso, esse radical livre consegue ativar a ciclase de guanilil solúvel (sGC), promovendo a hidrólise de trifosfato de guanosina (GTP) em monofosfato cíclico de guanosina (cGMP) (Derbyshire; Marletta, 2012; Lucas *et al.*, 2000).

O aumento nas concentrações deste nucleotídeo cíclico ativa a proteína cinase dependente de cGMP (PKG), que fosforila os mesmos alvos que a PKA, com acréscimo de um alvo: o IP₃R. A inibição deste alvo impede a liberação de Ca²⁺ do retículo sarcoplasmático, impedindo, assim, os componentes fásico e tônico da contração uterina (Murthy, 2006), como evidenciado na Figura 9.

Figura 9 – Acoplamento farmacomecânico de relaxamento da célula muscular lisa uterina pela via do NO.



(1) A partir da oxidação de L-arginina (L-arg) por ação da sintase de óxido nítrico endotelial (eNOS), ocorre a formação endo- e miometrial de L-citrulina (L-cit) e óxido nítrico (NO). (2) Já é relatado que esse gás consegue se ligar e ativar diretamente canais de potássio ativados por cálcio (K_{Ca}), gerando uma hiperpolarização e, por consequência, relaxamento sem uma via de transdução interna de sinais. (3) O NO pode, classicamente, se ligar a ciclase de guanilil solúvel (sGC), nas células miometrias, ativando-a e (4) permitir a hidrólise de trifosfato de guanosina (GTP) em monofosfato cíclico de guanosina (cGMP). (5) O cGMP ativa a proteína cinase dependente de cGMP (PKG) que então fosforila diversos alvos proteicos. (6) Fosforila e ativa o canal de potássio dependente de voltagem (K_v), favorecendo o efluxo de K⁺ e hiperpolarização da membrana. (7) Fosforila e inibe os canais de cálcio dependentes de voltagem (Ca_v), impedindo o influxo de Ca²⁺. (8) Fosforila e ativa a ATPase de Ca²⁺ da membrana plasmática (PMCA) e (9) o trocador 3Na⁺/Ca²⁺ (NCX), diminuindo a [Ca²⁺]_c. (10) Fosforila e inibe a cinase da cadeia leve da miosina (MLCK). (11) fosforila e ativa a ATPase de Ca²⁺ do retículo endo-sarcoplasmático (SERCA), favorecendo o re-estoque de Ca²⁺ e, por fim, (13) fosforila e inibe o receptor de IP₃ (IP₃R), impedindo a liberação de Ca²⁺ do retículo sarcoplasmático. (14) Gerando, assim, o relaxamento do músculo liso uterino.

Fonte: Autor, 2024.

2.2.4 Regulação endócrina do útero não-grávido

Além da regulação nervosa autonômica, o útero é regulado por diversos mecanismos hormonais, garantindo não só o controle da reatividade miometrial, como também da função endometrial (Hall; Hall, 2021). Uma das principais glândulas responsáveis por seu controle é a hipófise, também chamada de pituitária, onde ambos os segmentos, neuro- e adenohipófise, participam ativamente da regulação uterina (Koeppen; Stanton, 2017).

2.2.4.1 Sistema neuro-hipofisário (HNS)

A neuro-hipófise, também chamada de hipófise posterior, é uma glândula localizada logo abaixo do hipotálamo, sendo considerada uma extensão deste graças a existência de células neurosecretórias, que são grandes neurônios com origem nos núcleos paraventricular e supraóptico hipotalâmicos e que percorrem toda a extensão desta glândula (Calabrò *et al.*, 2012; Swaab; Lucassen, 2009). Sua principal função consiste em armazenar e secretar os hormônios ocitocina e vasopressina, este último também chamado de hormônio antidiurético, promovendo a liberação destes em um rico plexo vascular que facilmente ganham a circulação sistêmica, (Boron; Boupaep, 2017; Leng *et al.*, 2015).

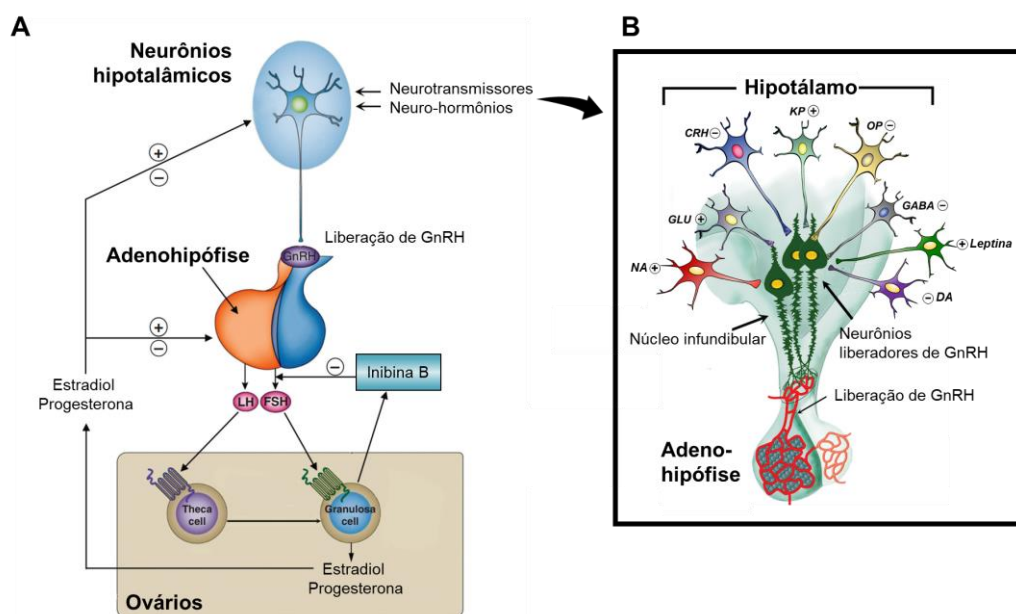
Reconhecidamente, a ocitocina exerce um importante papel espasmódico sobre o útero e, atualmente, já se sabe que existe uma pequena contribuição da vasopressina como agente contrátil neste mesmo órgão (Lolait *et al.*, 1995; Maggi *et al.*, 1990). Ambos os hormônios exercem tal efeito ao desencadear mecanismos dependentes do aumento de $[Ca^{2+}]_c$, como também uma via de sensibilização ao Ca^{2+} , (Leng *et al.*, 2015; Pierzynski, 2011; Russell; Douglas, 2003).

É importante destacar que, mesmo havendo expressão uterina dos receptores OT e V_{1b} para ocitocina e vasopressina, respectivamente, existe uma reatividade cruzada na ligação destas moléculas entre seus receptores graças a semelhança estrutural destes hormônios, que variam apenas em dois resíduos de aminoácidos (Baribeau; Anagnostou, 2015; Arrowsmith, 2020).

2.2.4.2 Eixo hipotalâmico-hipófise-ovariano (HHO)

O eixo hipotalâmico-hipófise-ovariano (HHO) compreende um conjunto de glândulas que tem como função principal regular a atividade uterina, por meio de alças de retroalimentação negativas ou positivas dos hormônios deste eixo (Boron; Boupaep, 2017; Hall; Hall, 2021). Estas alças podem ser longas, quando a glândula endócrina periférica libera hormônios e estes retroalimentam a liberação do hormônio hipotalâmico, ou curtas, quando estes mesmos hormônios retroalimentam a liberação de hormônios adenohipofisários (Boron; Boupaep, 2017), como visto na Figura 10A.

Figura 10 - Controle do eixo hipotálamo-hipófise-ovários (HHO). Em **A**, alças de retroalimentação curta e longa que os hormônios ovarianos têm sobre a liberação de GnRH. Em **B**, regulação da liberação de GnRH por ação de neurotransmissores e neuro-hormônios.



CRH: hormônio liberador de corticotrofina; DA: dopamina; FSH: Hormônio folículoestimulante; GABA: ácido γ-aminobutírico; GLU: glutamato; GnRH: hormônio liberador de gonadotrofinas; KP: kisspeptina; LH: Hormônio luteinizante; NA: noradrenalina; OP: opioides endógenos (endorfinas) ou exógenos.

Fonte: Adaptado de Wilkinson; Imran, 2019.

O eixo HHO começa quando o hormônio liberador das gonadotrofinas (GnRH) é liberado de forma pulsátil por neurônios hipotálâmicos e age em células tróficas chamadas de gonadotrofos, presentes na adenohipófise (Barbieri, 2014; Maynard; Downes, 2019). A liberação de GnRH pelo hipotálamo é estimulada ou inibida por diversos fatores, como visto na Figura 10B, onde a ação glutamatérgica, noradrenérgica e da kisspeptina e leptina estimulam sua liberação, enquanto a ação gabaérgica, dopaminérgica, opioide e do hormônio liberador de corticotrofina (CRH)

impedem sua liberação (Wilkinson; Imran, 2019; Brunton; Chabner; Knollmann, 2018; Almabhouh *et al.*, 2019; Stevenson *et al.*, 2022).

Uma vez liberado, o GnRH se liga ao seu receptor acoplado a $G_{q/11}$, desencadeando o aumento de $[Ca^{2+}]_c$ que promove a expressão de genes que codificam o hormônio luteinizante (LH) e do folículo estimulante (FSH), bem como a exocitose de vesículas contendo estes hormônios peptídicos no sistema porta hipofisário, para então agirem nas células do folículo ovariano (Boron; Boupaep, 2017).

Nas células granulosas e na célula da teca, a ligação do LH e do FSH aos seus receptores, que estão acoplados a G_s , estimulam a elevação de cAMP e, assim, o desencadeamento da esteroidogênese, isto é, a conversão de colesterol em derivados como a progesterona e estradiol (Boron; Boupaep, 2017; Koeppen; Stanton, 2017; Barbieri, 2014; Wilkinson; Imran, 2019).

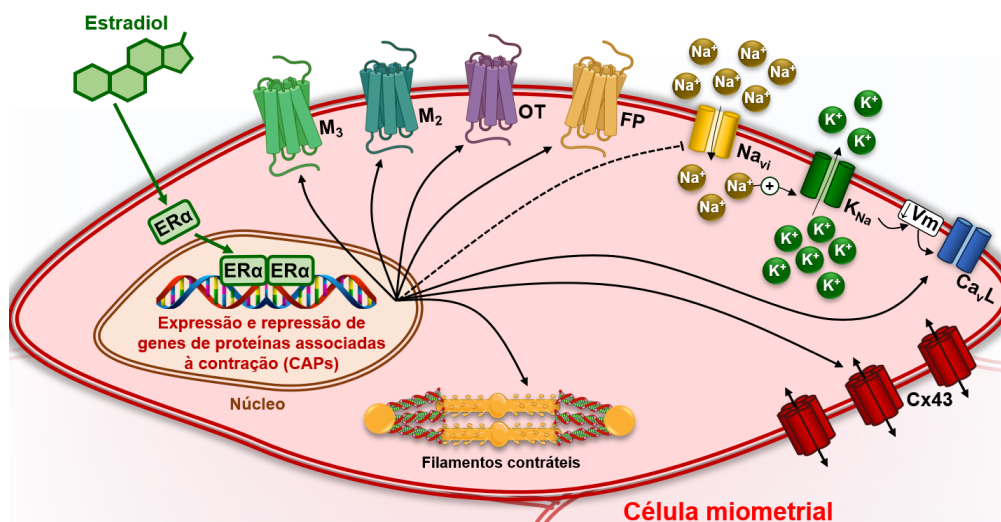
As ações destes hormônios são antagônicas sobre a reatividade miometrial, enquanto o estradiol promove o aumento da reatividade contrátil, a progesterona estimula a reatividade relaxante do útero (Mesiano; Welsh, 2007; Wilson; Mesiano, 2020; Zangeneh; Hantoushzadeh, 2019).

A ação pró-espasmódica do estradiol se dá quando este hormônio esteroide se liga ao seu receptor intracelular, promovendo a transcrição de proteínas associadas a contração (CAPs) (Cook *et al.*, 2000; Mesiano; Welsh, 2007; Wray; Arrowsmith, 2021). Dentre os efeitos causados por ação deste hormônio destacam-se uma maior responsividade do miométrio a ocitocina, a $PGF_{2\alpha}$ e a ACh, graças ao aumento da expressão de receptores na membrana plasmática para estes hormônios, como também o aumento da comunicação elétrica entre as células miometriais, favorecendo a unitarização ao aumentar as junções comunicantes entre estas células (Wray; Arrowsmith, 2021; Abdalla; Abreu; Porto, 2000). Já é descrito também que a ação do estradiol favorece a expressão da MLC, aumentando a maquinaria contrátil da fibra muscular lisa (Chen *et al.*, 2021; Wray; Arrowsmith, 2021).

Em acréscimo a isto, a ação estrogênica favorece ainda a diminuição da expressão de canais de sódio insensíveis à voltagem (Na_{vi}). Com a diminuição destes canais, o efluxo de K^+ pelos canais de potássio ativados por sódio (K_{Na}) é comprometido, o que favorece a diminuição do potencial de membrana e a despolarização do miométrio, facilitando a ativação de Ca_v e o influxo de Ca^{2+} , que

favorece a contração (Amazu *et al.*, 2020a; Ferreira *et al.*, 2019; Mesiano; Welsh, 2007; Zangeneh; Hantoushzadeh, 2019), como exemplificado na Figura 11.

Figura 11 – Mecanismos genômicos exercidos pelo estradiol para regulação da reatividade miometrial.



Ca_v: canal de cálcio dependente de voltagem; Cx43: Conexina-43; ERα: receptor de estrogênio do tipo α; FP: receptor da prostaglandina F_{2α}; Na_{v1}: canais de sódio insensíveis à voltagem; OT: receptor da ocitocina; PR_B: receptor de progesterona do tipo B; K_{Na}: canal de potássio ativado por sódio.

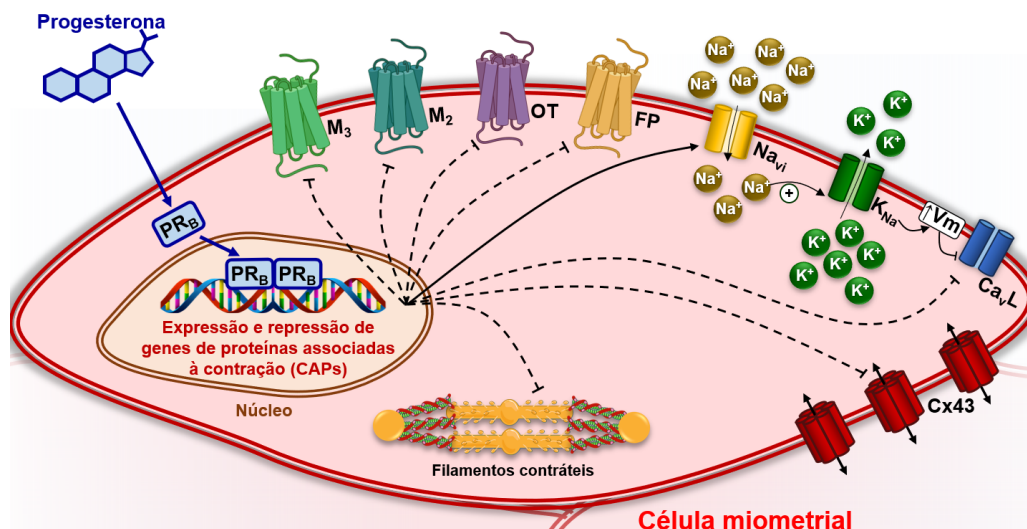
Fonte: Autor, 2024.

Já a progesterona exerce seu efeito pró-tocolítico, majoritariamente, ao se ligar ao seu receptor intracelular, alterando também a expressão de CAPs (Wray; Arrowsmith, 2021). Dentre alterações de expressão se destacam a diminuição da expressão de receptores OT, FP, M₂ e M₃, das junções comunicantes e da MLC (Mesiano; Welsh, 2007; Zangeneh; Hantoushzadeh, 2019). No entanto, este hormônio atua aumentando a expressão de Na_{v1} e, por consequência, promovendo um maior efluxo de K⁺ por canais de potássio ativados por Na⁺ (K_{Na}). A hiperpolarização da célula, em decorrência do aumento do potencial de membrana, consegue inativar Ca_v e garantir o aumento da reatividade relaxante uterina (Amazu *et al.*, 2020a; Mesiano; Welsh, 2007; Zangeneh; Hantoushzadeh, 2019), como esquematizado na Figura 12.

Nas últimas décadas se descobriu mecanismos espasmolíticos exercidos pela progesterona para além dos efeitos genômicos (Thomas, 2022; Mesiano; Welsh, 2007). Até a presente data, não existem estudos em músculo liso uterino, mas achados em músculo liso vascular demonstram que a ligação deste hormônio ao seu receptor metabotrópico mPRα, acoplados a G_{i/o} promovem modulação negativa da

RhoA, e assim da ativação maquinaria contrátil desencadeada por esta proteína, bem como a modulação positiva da SERCA (Pang; Thomas, 2021).

Figura 12 – Mecanismos genômicos exercidos pela progesterona para regulação da reatividade miometrial.



Ca_v: canal de cálcio dependente de voltagem; Cx43: Conexina-43; ERα: receptor de estrogênio do tipo α; FP: receptor da prostaglandina F_{2α}; Na_{vi}: canais de sódio insensíveis à voltagem; OT: receptor da ocitocina; PR_B: receptor de progesterona do tipo B; K_{Na}: canal de potássio ativado por sódio.

Fonte: Autor, 2024.

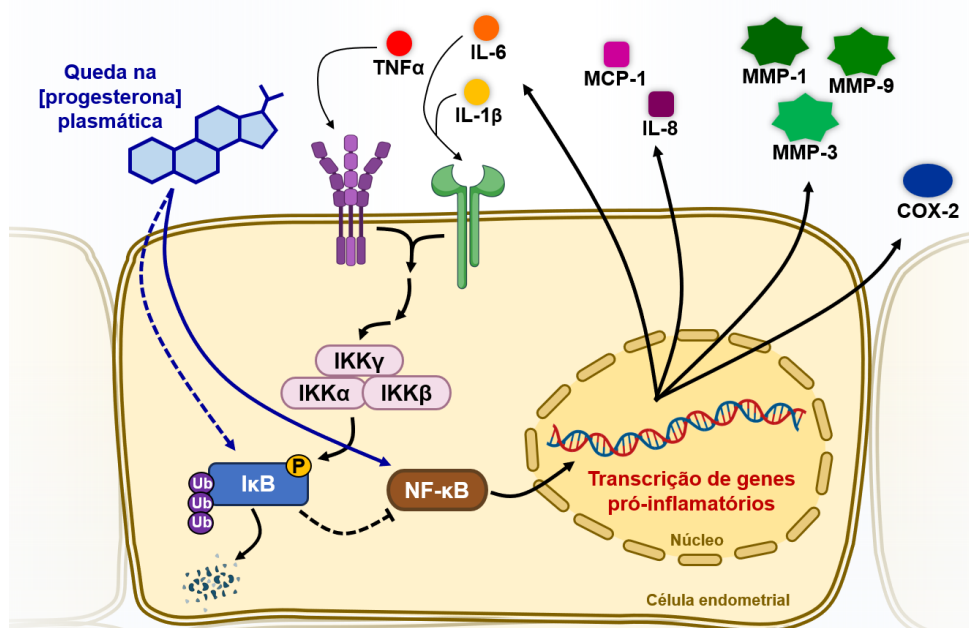
Diante do exposto, é válido ressaltar que a flutuação mensal na concentração plasmática de progesterona e de estradiol é a principal responsável pela formação de um ciclo reprodutivo complexo, resultando em modificações morfológicas e moleculares importantes no miométrio e endométrio (Silverthorn, 2017; Boron; Boupeap, 2017).

2.2.4.3 Menstruação: um evento inflamatório auto-limitado

A menstruação é um evento regulado principalmente pelas flutuações dos hormônios esteroidais ovarianos, sendo intrinsecamente ligado ao decréscimo na concentração plasmática de progesterona (Critchley *et al.*, 2020; Jabbour *et al.*, 2006).

Com a degeneração do corpo lúteo e sua consequente parada abrupta de produção deste hormônio, a fase menstrual é marcada por diversos eventos morfofisiológicos importantes como a desestruturação do endométrio e expressão de mediadores inflamatórios, antes reprimidos pela progesterona (Critchley *et al.*, 2020; Critchley *et al.*, 2001; Jain *et al.*, 2022), como esquematizado na Figura 13.

Figura 13 - Esquemática da resposta inflamatória desencadeada em decorrência da diminuição de progesterona plasmática.



COX-2: ciclo-oxigenase do tipo 2; IKKα: subunidade alfa da cinase inibitória da IκB; IKKβ: Subunidade beta da cinase inibitória da IκB; IKKγ: Subunidade gama da cinase inibitória da IκB; IL-1β: interleucina 1β; IL-6: interleucina 6; IL-8: interleucina 8; IκB: proteína inibitória da NFκB; MCP-1: fator quimiotático de monócitos do tipo 1; MMP-1: metaloproteinase de matriz do tipo 1; MMP-3: metaloproteinase de matriz do tipo 3; MMP-9: metaloproteinase de matriz do tipo 9; NFκB: fator nuclear kappa B; TNFα = fator de necrose tumoral α.

Fonte: Autor, 2024.

De modo geral, a queda da progesterona consegue aumentar a expressão do fator de nuclear kappa B (NFκB), favorecendo a transcrição de genes pró-inflamatórios, bem como diminuir a expressão do inibidor do fator nuclear κB (IκB), uma proteína citoplasmática que se complexa e inibe a ação do NFκB (Jabbour *et al.*, 2006; Watters; Martínez-Aguilar; Maybin, 2022; Zdrojkowski *et al.*, 2023).

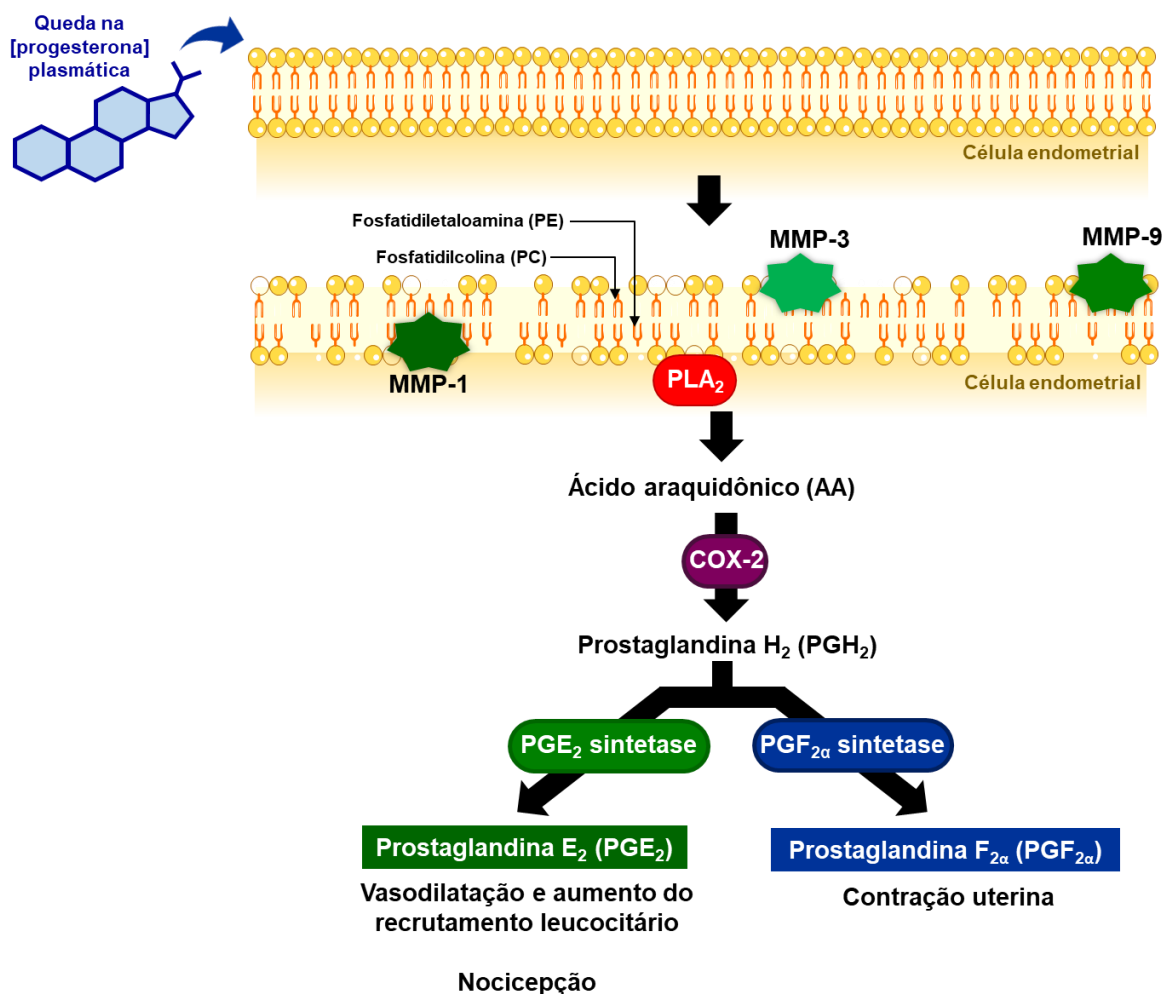
Os eventos transcripcionais oriundos desta via pró-inflamatória compreendem a expressão de metaloproteinases de matrix (MMPs), no útero sendo bastante expressas as MMP-1, MMP-3 e MMP-9 e que culminam na degradação do endométrio (Critchley *et al.*, 2020; Zdrojkowski *et al.*, 2023).

A expressão de interleucinas pró-inflamatórias como a IL-1β, IL-6 e o fator de necrose tumoral α (TNF-α), que por sua vez retroalimentam a ativação do NFκB ao se ligarem em seus receptores de membrana (Liu; Wang; Zhang, 2022). Há também o aumento transcricional de quimiocinas, como o fator quimiotático de monócitos do tipo 1 (MCP-1) e da IL-8, que recrutam monócitos e neutrófilos, respectivamente, para o local da inflamação (Critchley *et al.*, 2020; Liu; Wang; Zhang, 2022).

Sendo importante também destacar o aumento da expressão de COX-2, uma isoforma de ciclo-oxigenase bastante expressa em quadros inflamatórios (Zdrojowski *et al.*, 2023; Xu *et al.*, 2013).

A crescente destruição do endométrio por MMPs, somada ao aumento da biodisponibilidade de fosfolipídeos de membrana, favorecem a via da fosfolipase A₂ (PLA₂) durante a menstruação (Critchley *et al.*, 2020; Oladosu; Tu; Hellman, 2018). A conversão de fosfatilcolina (PC) e fosfatidiletaloamina (PE) por esta enzima aumenta a produção de ácido araquidônico (AA), que por ação da COX-2 e de isomerases específicas é convertido a prostaglandinas pró-inflamatórias e contráteis como a prostaglandina E₂ (PGE₂) e a PGF_{2α}, respectivamente (Berridge, 2007; Boron; Boupeap, 2017; Oladosu; Tu; Hellman, 2018), como exemplificado na Figura 14.

Figura 14 – Esquematização da formação de prostaglandinas pela via da PLA₂ no endométrio após a queda nos níveis plasmáticos de progesterona.



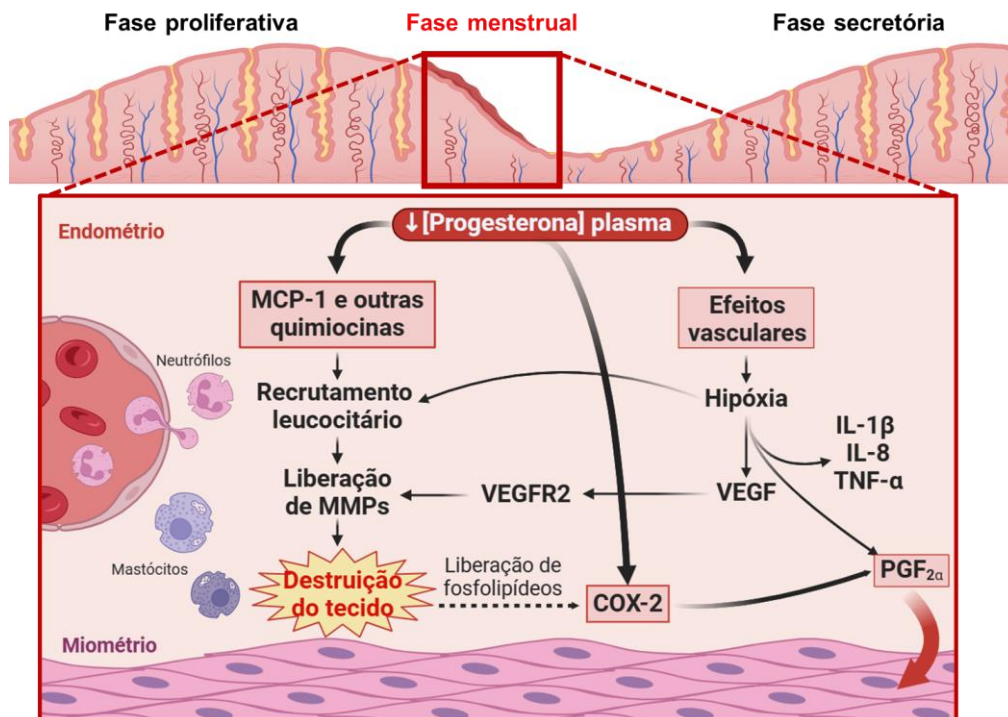
2.3 Dismenorreia primária (DisP)

A dismenorreia primária é a mais comum desordem ginecológica que afeta mulheres em idade fértil no mundo. Sendo conhecida popularmente como cólica menstrual, esta disfunção é capaz de afetar negativamente a rotina de estudo e trabalho de diversas mulheres gerando absenteísmo e diminuição da qualidade de vida (Ferries-Rowe; Corey; Archer, 2020; Itani *et al.*, 2022).

2.3.1 Fisiopatologia da DisP

A fisiopatologia desta disfunção gira em torno basicamente da exacerbação da transcrição dos mediadores inflamatórios e contráteis, como exemplificado na Figura 15, no entanto, o motivo pelo qual essa desregulação acontece em uma parcela das mulheres permanece desconhecido até o momento (Itani *et al.*, 2022).

Figura 15 – Esquematização molecular dos fatores desencadeantes da dismenorreia primária (DisP).



COX-2: ciclo-oxigenase do tipo 2; $IL-1\beta$: interleucina 1 β ; $IL-8$: interleucina 8; VEGFR2: receptor do fator de crescimento do endotélio vascular do tipo 2; MCP-1: fator quimiotático de monócitos do tipo 1; MMP: metaloproteinase de matriz; $PGF_{2\alpha}$: prostaglandina $F_{2\alpha}$; $TNF-\alpha$: fator de necrose tumoral α ; VEGF: fator de crescimento endotelial vascular.

Fonte: Autor, 2024.

O aumento transcrricional de quimiocinas, como a MCP-1 e a $IL-8$, estão envolvidas no recrutamento de monócitos e neutrófilos para o foco inflamatório, a

produção de interleucinas pró-inflamatórias por estas células acaba por aumentar o quadro inflamatório doloroso na fase menstrual (Critchley *et al.*, 2020).

O fator de crescimento do epitélio vascular (VEGF) têm efeitos além da clássica angiogênese deste hormônio, a ação dele nos seus receptores estão intimamente ligados a produção de MMPs tanto pelo endométrio, quanto por mastócitos, sendo estas enzimas muito importante nas fases iniciais do processo menstrual (Critchley *et al.*, 2020).

O aumento considerável na transcrição de COX-2, associadas a destruição do endométrio por ação das MMPs, favorece a formação de prostaglandinas importantes nesse quadro fisiopatológico (Oladosu; Tu; Hellman, 2018). A formação de PGE₂, uma importante prostaglandina nociceptiva e vasodilatadora, garante o aumento do recrutamento de leucócitos e aumento da nocicepção, enquanto a formação de PGF_{2α} estimula a contratilidade uterina (Critchley *et al.*, 2020; Oladosu; Tu; Hellman, 2018).

Apesar de estudos clínicos já terem demonstrado que níveis elevados de vasopressina e estradiol, bem como níveis baixos de ocitocina e PGF_{2α}, estarem associados a um maior risco de desenvolvimento da DisP (Jiang *et al.*, 2023; Liedman *et al.*, 2008), o aumento da reatividade espasmódica do útero nesta disfunção é explicado pelo mecanismo genômico do estradiol, que aumenta a densidade de receptores para estes hormônios e que somado ao fato da progesterona encontrar-se em baixas concentrações plasmáticas, tornam o útero mais reativo a pequenos estímulos (Zangeneh; Hantoushzadeh, 2023).

2.3.2 Epidemiologia da DisP

A DisP carece de estudos epidemiológicos a nível mundial, sendo relatados pareceres epidemiológicos atualizados desta doença apenas a nível de alguns países como a Etiópia (Azagew; Kassie; Walle, 2020; Mammo; Alemayehu; Ambaw, 2022), Líbano (Karout *et al.*, 2021), Gana (Ameade; Amalba; Mohammed, 2018), Grécia (Vlachou *et al.*, 2019), França (Hadjou *et al.*, 2022), China (Hu *et al.*, 2020), Itália (Zannoni *et al.*, 2014), Romênia (Sima *et al.*, 2022) e Paquistão (Ullah *et al.*, 2020).

Recentemente, um estudo brasileiro fez o maior e mais robusto levantamento sobre a prevalência da DisP, dentre os países citados anteriormente, sendo incluídas 10.070 mulheres. Ademais, no estudo transversal de Barbosa-Silva e colaboradores

(2024), foi observado uma prevalência de DisP moderada e grave (44% e 24,8%, respectivamente) nas entrevistadas.

Das mulheres classificadas nestes graus, houve uma maior incidência entre jovens de 18-23 anos (51%), nuligestas (84,8%), com menarca precoce (<12 anos) (56,2%) e que se encontravam sem uso de anticoncepcionais hormonais (62%), sendo importante relatar que nas mulheres que informaram já ter filhos a maior incidência de DisP se deu naquelas que realizaram parto cesáreo (60,2%).

Os achados de Barbosa-Silva e colaboradores (2024) corroboram com os demais achados internacionais, havendo uma semelhança no padrão de distribuição da disfunção.

2.3.3 Sinais e sintomas na DisP

O sintoma característico da DisP compreende a dor pélvica intensa, em decorrência da hipercontratibilidade uterina, sem a presença de doenças pélvicas correlatas (Burnett; Lemyre, 2017; Ferries-Rowe; Corey; Archer, 2020).

Sendo importante destacar que é comum que muitas mulheres apresentem dores de cabeça, náuseas, episódios de vômito e diarreia, fadiga, insônia, indisposição e fraqueza associada as cólicas uterinas (Guimarães; Póvoa, 2020; Ferries-Rowe; Corey; Archer, 2020).

Para além dos sintomas físicos, é também relatado sintomas psicológicos como irritabilidade, ansiedade, depressão e nervosismo (Itani *et al.*, 2022; Armour *et al.*, 2019; Barcikowska *et al.*, 2020).

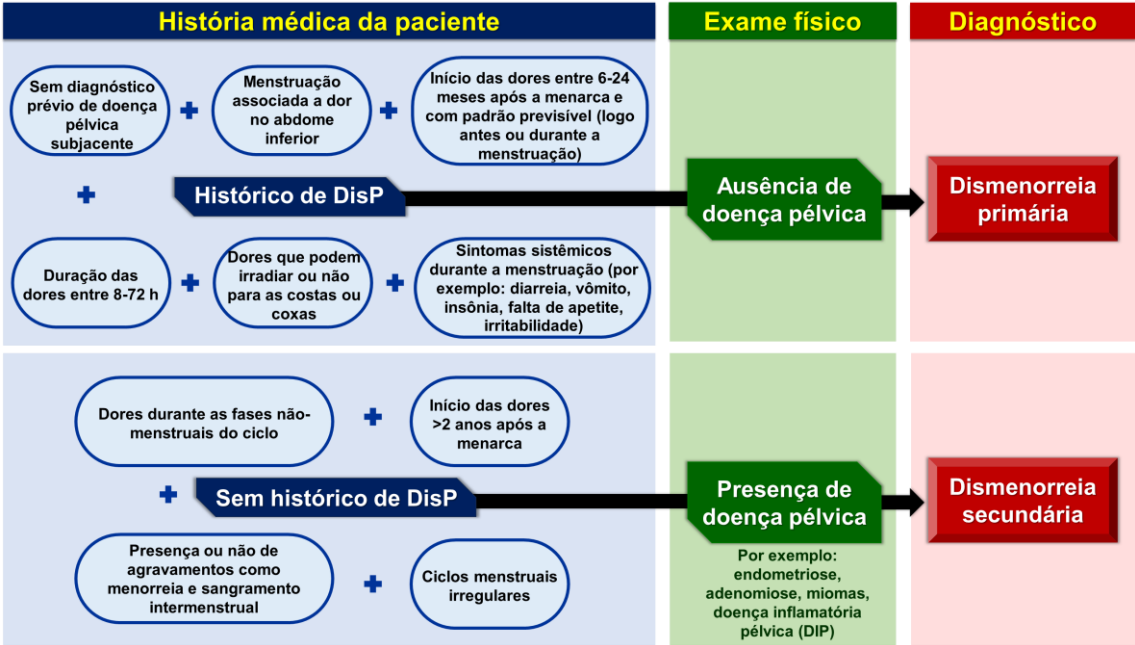
2.3.4 Diagnóstico da DisP

O diagnóstico da DisP é prático e de suma importância para o correto manejo desta disfunção, uma vez que o conjunto de sinais e sintomas clínicos da paciente podem ser confundidos com a dismenorreia secundária, sendo então necessário um diagnóstico diferencial (Ferries-Rowe; Corey; Archer, 2020; French, 2008; Shields; Kho, 2021).

A história médica e o exame físico são indispensáveis para a distinção destas disfunções pélvicas que se agravam com o período menstrual, onde a presença de doenças pélvicas subjacentes, o tempo para início das dores após a menarca e sua duração são o principal norteador para diagnóstico da dismenorreia secundária

(Iacovides; Avidon; Baker, 2015; Ferries-Rowe; Corey; Archer, 2020; Tu; Hellman, 2021), como visto na Figura 16.

Figura 16 – Esquematisação do diagnóstico clínico diferencial para a dismenorreia a partir achados do histórico médico do paciente e do exame físico.



DisP: Dismenorreia primária.

Fonte: Autor, 2024.

Após o diagnóstico, o manejo clínico da paciente será mais bem direcionado para a terapia que ela deve realizar para evitar ou amenizar o quadro de dores decorrentes do processo inflamatório (Iacovides; Avidon; Baker, 2015).

2.3.5 Tratamento farmacológico da DisP

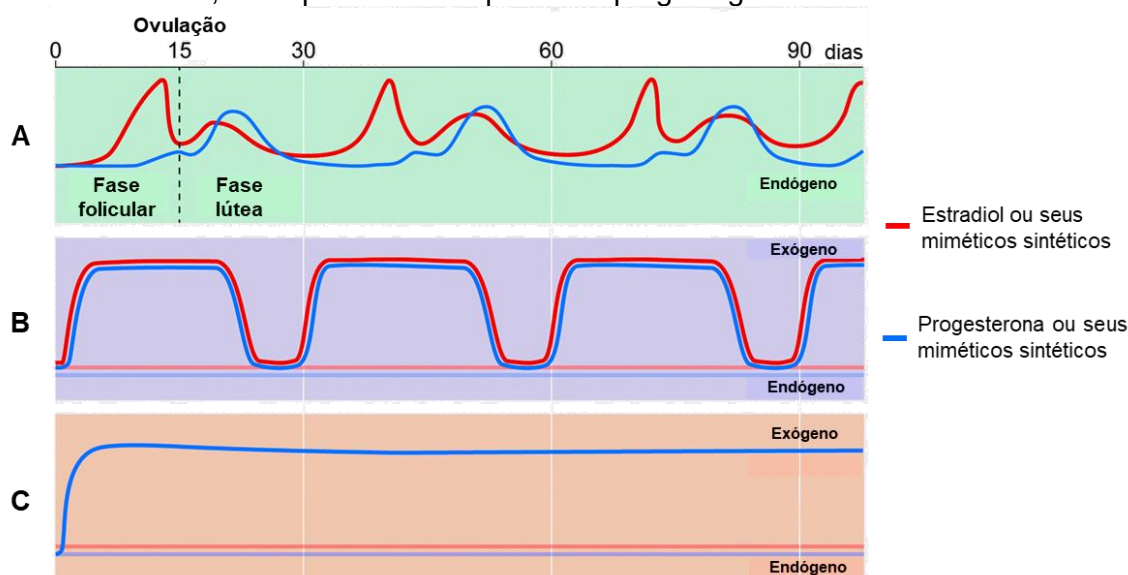
Atualmente, três grandes classes farmacológicas são utilizadas para o tratamento da DisP: os anticoncepcionais hormonais, os anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs) e os agentes tocolíticos (Burnett; Lemyre, 2017).

2.3.5.1 Anticoncepcionais hormonais

A terapia hormonal com uso de anticoncepcionais consiste em mimetizar a fase lútea do ciclo menstrual, impedindo assim a ovulação e o desenvolvimento endometrial, diminuindo assim o volume menstrual e a formação de prostaglandinas (Burnett; Lemyre, 2017; Lewis *et al.*, 2019).

Desta forma, os miméticos sintéticos dos hormônios esteroides produzidos pelos ovários são divididos em duas grandes classes: os estrógenos e os progestágenos, que mimetizam a ação do estradiol e progesterona, respectivamente, mantendo suas concentrações plasmáticas elevadas por administração destas substâncias (Brunton; Chabner; Knollmann, 2018; Golan *et al.*, 2017), como exemplificado na Figura 17.

Figura 17 – Esquematisação das flutuações na concentração plasmáticas dos hormônios ovarianos. Em **A**, o ciclo menstrual normal. Em **B**, a terapia com anticoncepcionais combinados. Em **C**, a terapia com uso apenas de progestágenos.



Fonte: Adaptado de Lewis *et al.*, 2019.

Como representantes dos estrógenos pode-se citar o etinilestradiol, mestranol e 17 β -estradiol. Já como exemplos de progestágenos, pode-se citar os derivados da testosterona, como o levonorgestrel, desogestrel e o etonogestrel, e os derivados da progesterona, como por exemplo a medroxiprogesterona, cirpoterona e a clormadinona, além dos derivados da espirolactona, como a drospirenona (Brunton; Chabner; Knollmann, 2018; Ritter *et al.*, 2020).

O regime terapêutico com estas moléculas sintéticas pode se dar com uso combinado (Figura 17B) ou isolado (Figura 17C), ambos demonstrando efeitos benéficos para diminuição das dores oriundas da DisP, mas tendo efeitos colaterais que restringem o seu uso (Burnett; Lemyre, 2017).

Estudos clínicos já demonstraram que mulheres com DisP e tratadas com anticoncepcionais orais combinados apresentam melhora considerável em relação àquelas sem tratamento (Proctor; Farquhar, 2007; Walter; Jeve, 2023; Wong *et al.*,

2009; Zahradnik; Beck; Groth, 2010), sendo relatado também que o uso prolongado destes agentes se torna mais eficaz em reduzir os sintomas que o uso cíclico (Wong *et al.*, 2009; Walter; Jeve, 2023).

Apesar do uso de preparações combinadas serem recomendadas e terem efetividade na prevenção das cólicas menstruais, os efeitos colaterais destas preparações ainda são um importante problema de adesão (Pfeifer *et al.*, 2017; Lewis *et al.*, 2019). A trombose venosa profunda (TVP) é um dos maiores riscos atrelados ao uso desta terapia, sendo este maior nos primeiros 12 meses do tratamento, em mulheres acima de 40 anos e fumantes (Gomes; Deitcher, 2004; Lidegaard *et al.*, 2009; Pfeifer *et al.*, 2017; Stegeman *et al.*, 2013). No entanto, pesquisas já demonstraram que estes efeitos podem ser minimizados com a cessação tabágica, uso de progestágenos de segunda geração, como o levonorgestrel, e doses menores de estrógenos (Lidegaard *et al.*, 2009; Pfeifer *et al.*, 2017).

Há também um aumento significativo na incidência de casos de câncer de mama em decorrência do uso desta terapia, sendo este um importante fator levado em consideração em pacientes com histórico familiar deste tipo de câncer (Fitzpatrick *et al.*, 2023; CGHFBC, 1996; CGHFBC, 2019; Grandi *et al.*, 2018).

Somado a isto, o ganho de peso, distúrbios dermatológicos e hipertensivos também são observados com uso da terapia combinada de hormônios, sendo fatores limitantes para o uso desta terapia hormonal (Ritter *et al.*, 2020).

Já a terapia hormonal isolada (Figura 17C) utiliza apenas da administração de progestágenos. Ainda que haja uma limitação no número de estudos clínicos que avaliem o impacto do uso da terapia apenas com progestágenos, uma pesquisa avaliou a eficácia de implantes de liberação prolongada relatando redução dos sintomas da DisP (Croxatto *et al.*, 2000), o que leva a crer que com outras formas de administração resultados iguais sejam obtidos (Burnett; Lemyre, 2017; Lewis *et al.*, 2019).

Dentre os principais efeitos colaterais deste regime, têm-se o sangramento irregular muito comum, mas que não tem associação ao sangue menstrual (Ferries-Rowe; Corey; Archer, 2020; Lewis *et al.*, 2019; Ritter *et al.*, 2020). Apesar do menor riscos de TVP associada a esta monoterapia, tem se observado desmineralização óssea recorrente em mulheres que a utilizam (Ampatzis *et al.*, 2022; Hadji; Colli; Regidor, 2019; Rowe; Corey; Archer, 2020).

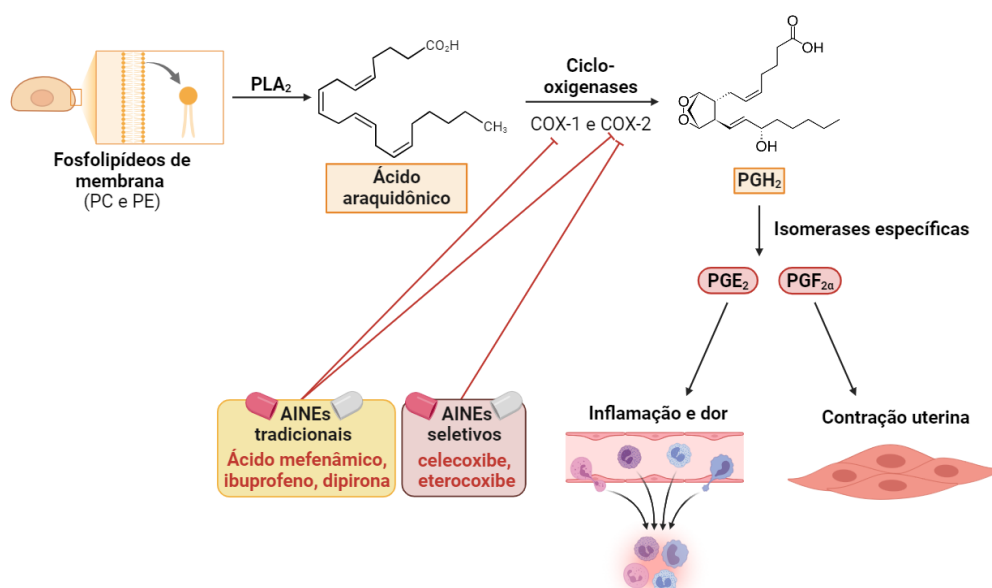
2.3.5.2 Anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs)

Os AINEs compreendem uma classe farmacológica ampla com diversos representantes que exercem seu efeito pelo mesmo mecanismo de ação, isto é, pela inibição de COX. Este mecanismo molecular culmina na diminuição de prostaglandinas, ocasionando assim, por consequência, efeitos analgésico, anti-inflamatório e tocolítico (Brunton; Chabner; Knollmann, 2018; Guimarães; Póvoa, 2020; Randive; Langford, 2011).

Os AINEs não-seletivos, também chamados de tradicionais, inibem COX-1 e COX-2 ao competirem com sítio de ligação com ácido araquidônico. Como representantes desta classe e amplamente utilizado para o tratamento da DisP, pode-se citar o ibuprofeno, ácido mefenâmico e a dipirona (Brunton; Chabner; Knollmann, 2018; Ferries-Rowe; Corey; Archer, 2020; Itani *et al.*, 2022).

Já os AINEs seletivos, também chamados de coxibes, são aqueles que conseguem inibir apenas a isoforma COX-2, por meio da interação molecular extra com em um sítio hidrofóbico que não é o sítio ativo da enzima, sendo representantes deste subgrupo o celecoxibe e etorocoxibe (Ahmadi *et al.*, 2022; Randive; Langford, 2011; Ritter *et al.*, 2020; Zarghi; Sara Arfaei, 2011), como esquematizado na Figura 18.

Figura 18 – Mecanismo de ação anti-inflamatório e tocolítico desempenhado por ação dos anti-inflamatórios não-esteroides tradicionais ou dos anti-inflamatórios não-esteroides seletivos.



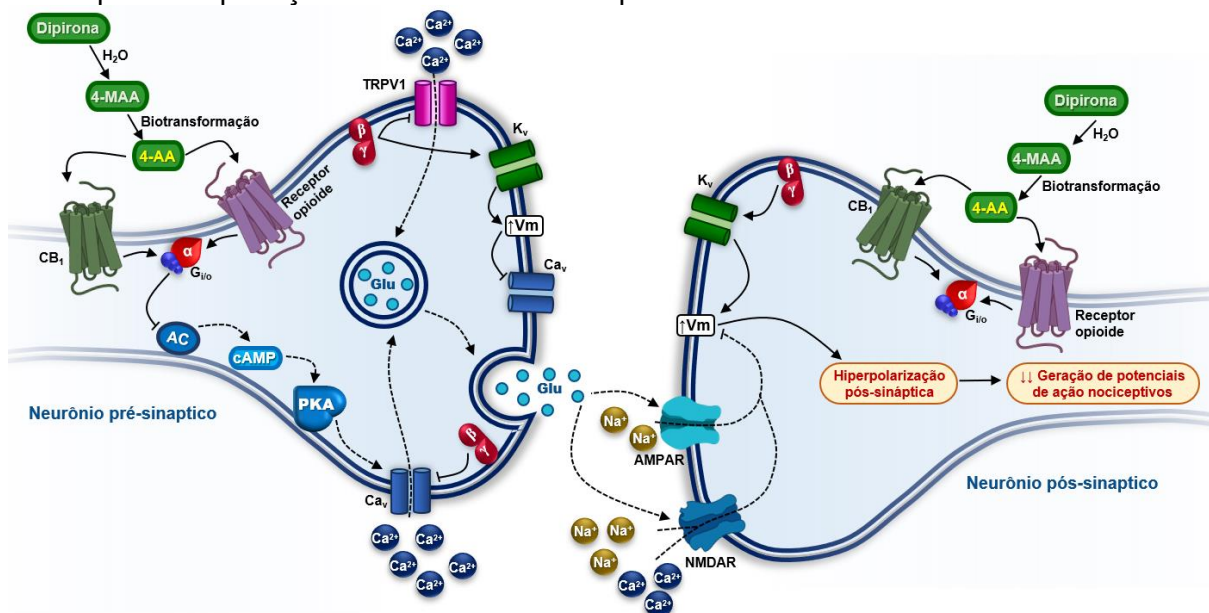
PLA₂: fosfolipase A₂; PGH₂: prostaglandina H₂; PGE₂: prostaglandina E₂; PGF_{2α}: prostaglandina F_{2α}; PC: fosfatidilcolina; PE: fosfatidiletaloamina; COX-1: ciclo-oxigenase do tipo 1; COX-2: ciclo-oxigenase do tipo 2; AINEs: anti-inflamatórios não-esteroides.

Fonte: Autor, 2024.

Se torna importante destacar que a dipirona, por mais que não seja considerada por alguns autores como AINE propriamente dito, ainda apresenta um pequeno efeito anti-inflamatório (Brunton; Chabner; Knollmann, 2018). No entanto, é a sua ação analgésica que a torna uma importante ferramenta para o manejo da dor em mulheres com cólicas menstruais em países latino-americanos, onde sua comercialização é liberada (Ortiz *et al.*, 2009; Ortiz *et al.*, 2007; Sugumar *et al.*, 2013).

Por mais que os mecanismos moleculares dos metabólitos da dipirona não estejam completamente esclarecidos, acredita-se que sua ação anti-noceceptiva seja desempenhada por ativação do sistema opioidérgico e canabinoide em neurônios nociceptivos periféricos (Escobar *et al.*, 2012; Santos *et al.*, 2020b; Santos *et al.*, 2020a), o que vem a modular o influxo de Ca^{2+} e K^{+} em neurônios pós e pré-sinápticos, aumentando o limiar da dor por meio da diminuição de sinapses excitatórias e geração de potenciais inibitórios pós-sinápticos (Agarwal *et al.*, 2007; Busquets-Garcia; Bains; Marsicano, 2018; Maione *et al.*, 2015; Reeves *et al.*, 2022; Milligan; Szabo-Pardi; Burton, 2020; Stein, 2016), como evidenciado na Figura 19.

Figura 19 – Hipótese do mecanismo de ação antinociceptivo, no sistema nervoso periférico, desempenhado por ação dos metabólitos da dipirona.



4-AA: 4-aminoantipirina; 4-MAA: 4-metilaminopirina; AC: ciclase de adenilil; AMPAR: receptor ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico do glutamato; cAMP: monofosfato cíclico de adenosina; Ca_v : canal de cálcio dependente de voltagem; CB_1 : receptor canabinoide do tipo 1; Glu: glutamato; $\text{G}_{i/o}$: proteína G_i ou G_o ; G_s : proteína G_s ; K_v : canal de potássio dependente de voltagem; NMDAR: receptor N-metil-D-aspartato; PKA: proteína cinase dependente de cAMP; TRPV1: receptor de potencial transitório vaniloide do tipo 1.

Fonte: Autor, 2024.

Dentre as principais limitações desta farmacoterapia encontram-se seus efeitos colaterais (Itani *et al.*, 2022; Ferries-Rowe; Corey; Archer, 2020). Os AINEs tradicionais apresentam como principais efeitos o aumento da acidez e danos a mucosa gástrica, efeitos pró-hemorragicos, além de causarem danos renais que culminam no aumento da pressão arterial (Bindu; Mazumder; Bandyopadhyay, 2020; Ritter *et al.*, 2020). Isto se dá pois principalmente pela inibição de COX-1, culminando na diminuição da produção de prostanoídes com efeito constitutivos e protetores, como a prostaciclina (PGI₂) e a PGE₂, pelas células da mucosa gástrica e células justaglomerulares renais, e do tromboxano (TxA₂) pelas plaquetas (Brunton; Chabner; Knollmann, 2018; Cairns, 2007).

No início da comercialização dos AINEs seletivos, acreditou-se que os efeitos colaterais anteriormente citados para os AINEs tradicionais seriam driblados graças a seletividade COX-2, no entanto, percebeu-se efeitos colaterais cardiovasculares muito importantes, que fizeram que diversos coxibes, como o rofecoxibe e o valdecoxibe, fossem retirados do mercado (DeMaria; Weir, 2003; FitzGerald; Patrono, 2004; Ju *et al.*, 2022; Mendes *et al.*, 2012).

Isto se deu pois acreditava-se que a COX-2 era expressa apenas em quadros inflamatórios, no entanto, percebeu-se que ela tem efeitos vasculares constitutivos muito importantes para regulação da hemostasia (Cairns, 2007; Félétou; Huang; Vanhoutte, 2011; Mendes *et al.*, 2012; Mitchell; Warner, 2006;). Esta isoforma é responsável pela produção de PGI₂ pelo endotélio vascular, que tem importante efeito anti-agregante plaquetário e vasodilatador (Mitchell; Warner, 2006; Brunton; Chabner; Knollmann, 2018), logo sua inibição seletiva promove aumento de eventos trombóticos e, por consequência, aumento do risco cardiovascular (Brunton; Chabner; Knollmann, 2018; Mendes *et al.*, 2012).

2.3.5.3 Tocolíticos

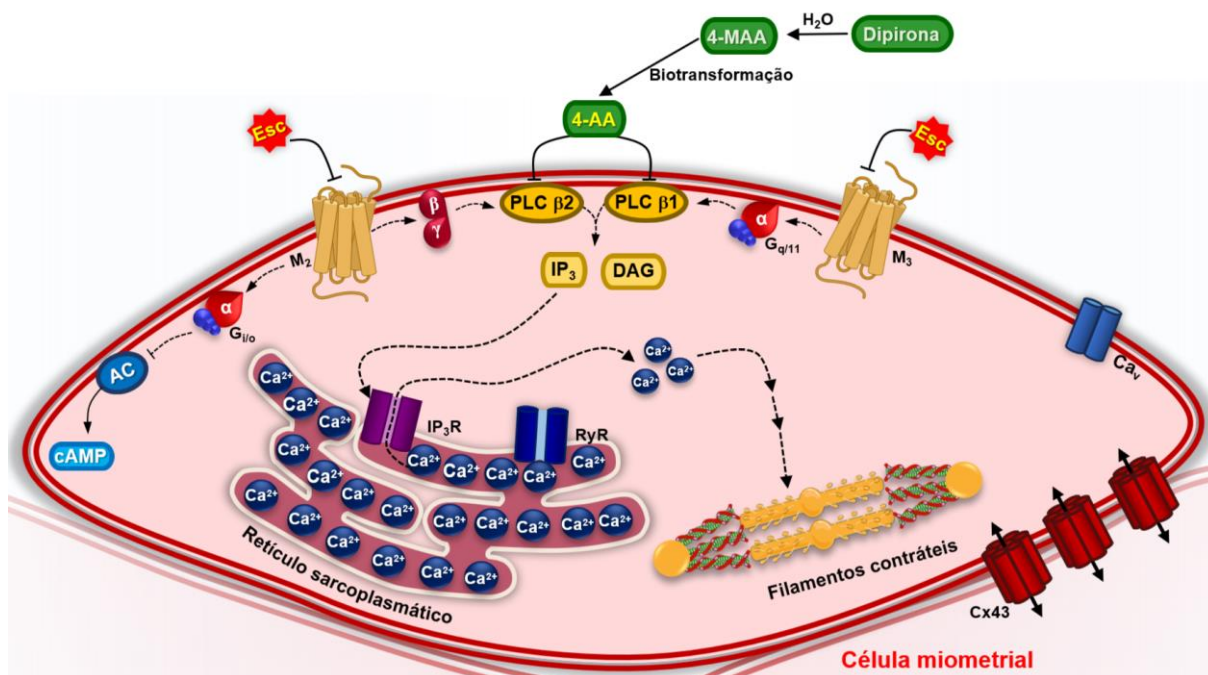
Os agentes tocolíticos compõem um grande grupo farmacológico com efeito de relaxamento da musculatura lisa uterina por meio de diversos mecanismos (Brunton; Chabner; Knollmann, 2018).

O agente tocolítico mais utilizado na terapêutica da DisP é a escopolamina, um antagonista muscarínico não-seletivo, que atua diminuindo a [Ca²⁺]_c ao impedir a via da PLC β1 e da PLC β2, favorecendo o aumento do relaxamento uterino e diminuição

das cólicas característica da menstruação (Ritter *et al.*, 2020; Brunton; Chabner; Knollmann, 2018).

Clinicamente, este fármaco tem uma importante ação em medicamentos orais e injetáveis quando em associação com a dipirona, um AINE tradicional fraco, sendo importante destacar que o metabólito deste AINE, a 4-aminoantipirina (4-AA), também tem atividade espasmolítica, provavelmente por inibição da PLC e consequente inibição da liberação de Ca^{2+} do retículo endo-sarcoplasmático (Collares; Troncon, 2019; Donnerer; Liebmann, 2017; Gulmez; Gurdal; Tulunay, 2006; Jasiecka; Maślanka; Jaroszewski, 2014), como visto na Figura 20.

Figura 20 – Hipótese do possível mecanismo de ação da associação de escopolamina e dipirona para efeito espasmolítico desta formulação.



4-AA: 4-aminoantipirina; 4-MAA: 4-metilaminopirina; AC: ciclase de adenilil; cAMP: monofosfato cíclico de adenosina; Cav: canal de cálcio dependente de voltagem; Cx43: conexina 43; DAG: diacilglicerol; Esc: escopolamina; $G_{i/o}$: proteína G_i ou G_o ; $G_{q/11}$: proteína G_q ou G_{11} ; G_s : proteína G_s ; IP₃: 1,4,5-trisfosfato de inositol; IP₃R: receptor de IP₃; PLC β_1 : fosfolipase C β_1 ; PLC β_2 : fosfolipase C β_2 ; RyR: receptor de rianodina.

Fonte: Autor, 2024.

Ademais, antagonistas do receptor da ocitocina, como o atosiban, também apresentam efeitos tocolíticos ao inibirem competitivamente a ação da ocitocina e impedir o aumento de $[\text{Ca}^{2+}]_c$ ao bloquear a via $G_{q/11}$ -PLC β_1 no miométrio (Al-omari *et al.*, 2006; Cabar *et al.*, 2008; Lamont; Jørgensen; Lamont, 2016; Ritter *et al.*, 2020). Os antagonistas do receptor V_{1a} da vasopressina, como o fármaco relcovaptan,

anteriormente chamado de SR49059, também exercem efeito tocolítico ao bloquear a transdução de sinais que aumenta a $[Ca^{2+}]_c$, no entanto ainda não está sendo comercializado, apesar de testes em humanas com DisP já terem sido realizados (Brouard *et al.*, 2000; Liedman *et al.*, 2006; Bossmar; Rasmussen; Åkerlund, 1996).

Apesar de apresentarem efeitos tocolíticos, os antagonistas dos receptores OT e V_{1a} não são utilizados clinicamente para tratamento da DisP (ACOG, 2018; Burnett; Lemyre, 2017), isto se dá pela relação risco-benefício baixa e efeitos colaterais expressivos destas alternativas terapêuticas como hipotensão, tremores, taquicardia, dores de cabeça, hiponatremia e diminuição da ingestão de água (Bichet, 2017; Brunton; Chabner; Knollmann, 2018).

Ainda neste contexto, doadores de NO, como os adesivos de nitroglicerina, podem promover tocolise ao desencadear a via do NO (Brunton; Chabner; Knollmann, 2018; Golan *et al.*, 2017; Ritter *et al.*, 2020;). No entanto, a liberação transdérmica do fármaco é irregular, já havendo estudos demonstrando que esta opção terapêutica é menos efetiva que os AINEs para reduzir os sintomas das cólicas menstruais (Guimarães; Póvoa, 2020; Morgan; Kung; Tarshis, 2002; Moya *et al.*, 2000; Ré, 1997).

Outros agentes tocolíticos importantes são os bloqueadores de canais de cálcio (BCC), como o nifedipino e o $MgSO_4$, que diminuem a contração uterina por diminuição do influxo de Ca^{2+} através da membrana plasmática (Brunton; Chabner; Knollmann, 2018; Guimarães; Póvoa, 2020). A comercialização dos BCC já é uma realidade de fácil acesso e baixo custo, sendo estes amplamente utilizados para o tratamento de outras doenças como a hipertensão arterial sistêmica, angina e tratamento de arritmias (Brunton; Chabner; Knollmann, 2018; Golan *et al.*, 2017).

Apesar de serem amplamente utilizados na prevenção de partos prematuros, tais bloqueadores tem sido alvos de estudos clínicos para o tratamento da DisP. Os achados sugerem que há necessidade de um maior número de participantes, mas que, no entanto, ocorre melhora significativa dos sintomas menstruais como diminuição da dor, da duração da menstruação, bem como da quantidade de sangramento com menos sintomas colaterais que os outros tocolíticos citados anteriormente (Earl; Grivell, 2021; Andersson; Ulmsten, 1978; Khalil, 2022; Seifert *et al.*, 1989; Fontana-Klaiber; Hogg, 1990; Benassi *et al.*, 1992). Contudo, ensaios clínicos mais robustos devem ser realizados para atestar o risco-benefício desta farmacoterapia voltada para DisP.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivos gerais

- Avaliar, através de uma revisão de literatura, a potencialidade de canais iônicos como alvos farmacológicos para o tratamento das cólicas menstruais dolorosas causadas pela dismenorreia primária.

3.2 Objetivos específicos

- Analisar a modulação dos principais canais iônicos expressos no útero não-grávido para o tratamento da dismenorreia primária, dentre eles:
 - Canais de sódio dependentes de voltagem (Na_v) e canais não-seletivos de vazamento de Na^+ (NALCN);
 - Canais de cálcio dependentes de voltagem do tipo L ($\text{Ca}_v \text{ L}$) e do tipo T ($\text{Ca}_v \text{ T}$);
 - Canais de potássio dependentes de voltagem (K_v), ativados por Ca^{2+} (K_{Ca}), ativados por Na^+ (K_{Na}) e sensíveis a ATP (K_{ATP});
 - Canais de cloreto ativados por Ca^{2+} (CaCC).

4 METODOLOGIA

4.1 Delineamento do estudo

O presente trabalho enquadra-se como um levantamento bibliográfico de caráter descritivo e observacional sobre o potencial terapêutico que canais iônicos tem para o tratamento da dismenorreia primária.

O trabalho foi realizado no período de dezembro de 2023 até abril de 2024, por meio da pesquisa das bases de dados *SciELO*, *PubMed*, *SCOPUS* e Google Acadêmico, utilizando artigos e livros publicados em inglês ou português até o ano de 2024.

Os descritores, em inglês, utilizados nas pesquisas foram: “dysmenorrhea primary” AND “physiopathology” AND “ion channels”; “dysmenorrhea primary” AND “smooth muscle” OR “myometrium” AND “ion channels”; “dysmenorrhea primary” AND “ion channels”; “dysmenorrhea primary” AND “treatment”; “myometrium” AND “nome do canal”; “myometrium” AND “non-pregnant” AND “nome do canal”.

4.2 Critérios de amostragem

Os critérios de amostragem que nortearam a seleção de artigos e livros para esta pesquisa compreenderam os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

4.2.1 Critérios de inclusão

- Artigos e/ou livros publicados até o ano 2024;
- Trabalhos publicados em português ou inglês;
- Pesquisas experimentais e revisões sobre os canais estudados;
- Estudos que abordassem o útero não-grávido.

4.2.2 Critérios de exclusão

- Trabalhos publicados em outros idiomas que não português e inglês;
- Estudos que abordassem exclusivamente o útero grávido.

ARTIGO – Canais iônicos como possíveis alvos farmacológicos para o tratamento da dismenorreia primária

1 INTRODUÇÃO

A dismenorreia primária (DisP) é mais comum desordem ginecológica que afeta as mulheres jovens-adultas no mundo (Vlachou *et al.*, 2019; Barbasa-Filho *et al.*, 2024). Apesar de autolimitada, os seus sintomas que incluem dores pélvicas intensas, dores de cabeça, enjoos e náuseas, diarreia, irritabilidade e desânimo afetam negativamente a rotina de estudo e trabalho, podendo gerar absenteísmo (Itani *et al.*, 2022; Ferries-Rowe; Corey; Archer, 2020)

No tocante a fisiopatologia desta disfunção, em função da diminuição plasmática de progesterona, existe um aumento de fatores pró-inflamatórios, como as interleucinas IL-1 β e IL-8, o fator de necrose tumoral α (TNF- α) e o fator quimiotático de monócitos do tipo 1 (MCP-1) (Critchley *et al.*, 2020). Somado a isto, ocorre também o aumento da expressão de metaloproteínas de matriz (MMPs) e de ciclo-oxigenase do tipo 2 (COX-2), convergindo para um estado isquêmico que resulta no aumento da contratilidade uterina pela produção de prostaglandina F_{2 α} (PGF_{2 α}) (Liu; Wang; Zhang, 2022; Oladosu; Tu; Hellman, 2018; Zdrojkowski *et al.*, 2023).

A farmacoterapia atual compreende o uso de anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs), anticoncepcionais hormonais e o uso de antagonistas muscarínicos. No entanto, efeitos colaterais como o aumento da pressão arterial, de eventos gastrohemorrágicos e distúrbios na agregação plaquetária, para os AINEs, aumento dos riscos de câncer e tromboembolismo, pelos anticoncepcionais hormonais, e xerostomia, taquicardia, constipação para os antagonistas muscarínicos, são fatores limitantes que podem diminuir a adesão ao tratamento (Itani *et al.*, 2022; Burnett; Lemyre, 2017)

Ensaio clínicos com bloqueadores de canais de cálcio (BCC) já demonstraram diminuir as contrações uterinas exacerbadas pela DisP (Khalil, 2022; Earl; Grivell, 2021) e que, fisiologicamente, o transporte de íons através de canais presentes na membrana plasmática é importante para geração de potenciais de ação, que culminarão na contração uterina (Wray; Arrowsmith, 2019), foi teorizado que a possível modulação de canais de sódio, cálcio, potássio e cloreto poderia ser

alternativa para o tratamento desta disfunção ginecológica, no tocante a diminuição do principal sintoma da DisP.

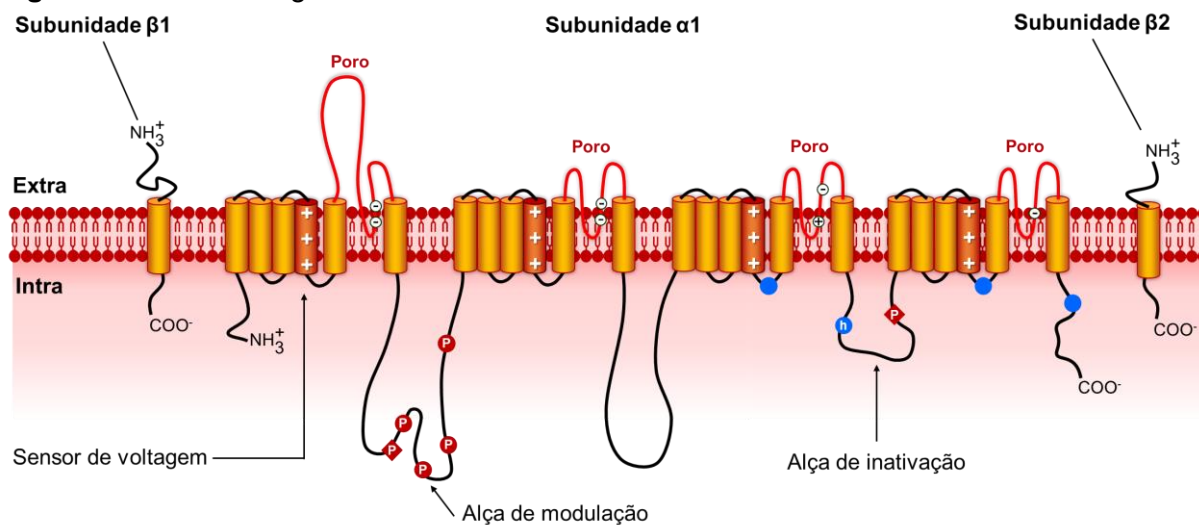
2 CANAIS DE SÓDIO

2.1 Canais de sódio dependentes de voltagem (Na_v)

Os Na_v são uma família de canais proteicos constituída por nove isoformas conservadas em humanos, sendo enumeradas de $Na_v1.1$ - $Na_v1.9$ e codificadas pelos genes cromossômicos *SCN* (Catterall; Goldin; Waxman, 2021; Catterall *et al.*, 2012; Jiang; Zhang; Xia, 2022).

Cada Na_v é composto por três subunidades: a subunidade α_1 , que apresenta 4 domínios com seis segmentos transmembranares cada, a subunidade β_1 e uma subunidade β_2 , ambas acessórias e com apenas um segmento transmembranar cada (Boron; Boupaep, 2017; Goodwin; McMahon, 2021), como evidenciado na Figura 21.

Figura 21 – Estrutura genérica das subunidades de um Na_v de mamífero.



Os cilindros representam os segmentos transmembranares em α -hélice, o quarto segmento transmembranar de cada um dos quatro domínios representa o sensor de voltagem. Os círculos vermelhos com um "P" representam locais de fosforilação pela PKA, já os losangos em vermelho com um "P" representam os locais de fosforilação pela PKC. Os círculos brancos, entre os segmentos 5 e 6 de cada domínio, significam os resíduos de aminoácidos que compõe o filtro de seletividade. O círculo azul com "h" representa a partícula de inativação no *loop* intracelular, enquanto os demais círculos azuis representam os locais de interação para a comporta de inativação.

Fonte: Autor, 2024.

Já é bem descrito a importância dos Na_v como deflagrantes e propagadores do potencial de ação em diversas células excitáveis, como os neurônios do sistema nervoso central e periférico, bem como células musculares esqueléticas e cardíacas,

em contrapartida, sua expressão e função na musculatura lisa do organismo ainda permanece mal compreendida (Goodwin; McMahon, 2021; Kwong; Carr, 2015; Ruiz; Krauz, 2015; Wray; Arrowsmith, 2021).

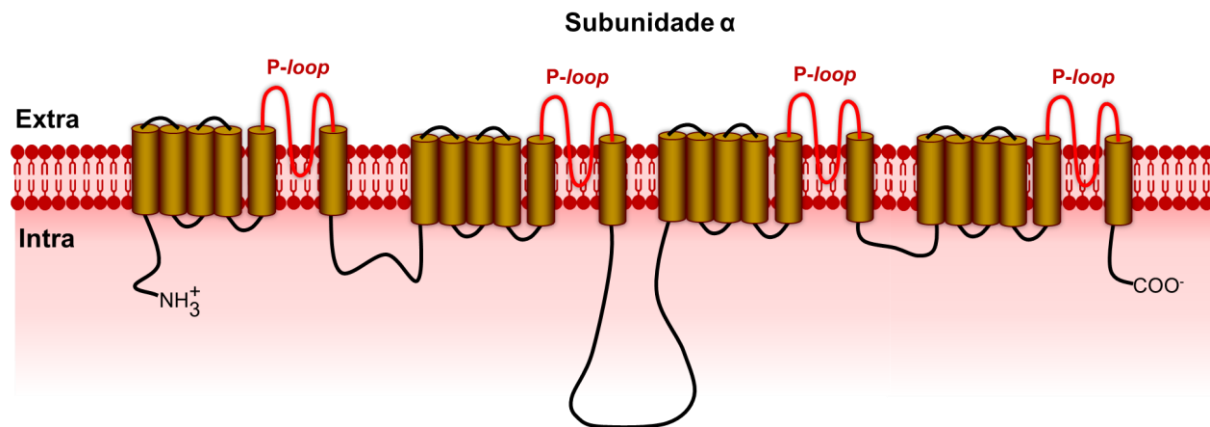
No músculo liso, os determinantes para o efeito espasmolítico ou espasmódico são, majoritariamente, variações na condutância aos íons Ca^{2+} e K^{+} , culminando em oscilações na voltagem de membrana que aumentarão ou diminuirão a reatividade contrátil muscular (Seow, 2020). Contudo, estudos já descrevem expressão dos Na_v 1.2, Na_v 1.3, Na_v 1.6 no miométrio de ratas e humanas, demonstrando um papel importante do influxo de Na^{+} para desencadeamento da contração e até mesmo do sistema marca-passo miometrial (Amazu *et al.*, 2020b; Chan *et al.*, 2014; Seda *et al.*, 2007).

Além disso, achados recentes demonstram que agonistas de Na_v , como a veratridina, poderiam iniciar e manter contrações fásicas em útero não-grávido, mostrando assim o impacto que estes canais têm sobre a reatividade contrátil deste órgão e, também, a potencialidade terapêutica que a inibição destes canais tem para desordens que aumentem a contratilidade uterina, como a DisP (Amazu *et al.*, 2020b; Seda *et al.*, 2007).

2.2 Canais de sódio insensíveis à voltagem (Na_{vi})

Os Na_{vi} , anteriormente chamados de canais de sódio de vazamento não-seletivo (NALCN), são canais de membrana codificados pelo gene cromossômico *NALCN* (Gilon; Rorsman, 2009; Kschonsak *et al.* 2020).

Essas proteínas são estruturalmente muito semelhantes a subunidade α dos Na_v , logo, apresentando quatro domínios com seis segmentos transmembranares cada (Kang; Wu; Chen, 2020; Kschonsak *et al.* 2020), como visto na Figura 22.

Figura 22 – Estrutura genérica das subunidades de um Nav_i de mamífero.

Os cilindros representam os segmentos transmembranares em α -hélice.

Fonte: Autor, 2024.

Algumas características marcantes destas proteínas, que os diferenciam dos Nav, é a baixa seletividade no transporte de íons, havendo transporte majoritário de Na⁺, mas também há o influxo de Ca²⁺ e efluxo de K⁺ por estes canais (Cochet-Bissuel; Lory; Monteil, 2014; Senatore *et al.*, 2013). Podendo se destacar também o seu constante estado de ativação, sendo esta a razão pela qual antes eram chamados por canais de vazamento (Swayne *et al.*, 2009).

Apesar de sempre estarem ativados, atualmente já são descritas algumas modulações destes canais por ação de tirosina-quinases da família Scr (Lu *et al.*, 2009; Swayne *et al.*, 2009) e pela diminuição de [Ca²⁺] extracelular (Lu *et al.*, 2010).

Por muito tempo, eles foram descritos apenas em células neuronais e cardíacas (Lu *et al.*, 2007; Lu; Feng, 2012), mas recentemente foi descoberto a expressão de Nav_i no miométrio (Amazu *et al.*, 2020a; Ferreira *et al.*, 2021; Reinl *et al.*, 2018; Reinl *et al.*, 2015).

Assim, após a constatação que o influxo de Na⁺ contribui para a contração uterina, ensaios com tetrodotoxina (TTX), um bloqueador de Nav, foram realizados, mas percebeu-se que ainda havia corrente de Na⁺ nas células miométriais, levando a descoberta destes canais semelhantes aos Nav, mas insensíveis a esta toxina (Senatore *et al.*, 2013).

Ademais, estudos de eletrofisiologia determinaram que, aproximadamente, 50% do influxo de Na⁺ em fibras musculares lisas uterinas são em decorrência da atividade de Nav_i, impactando assim tanto na contração uterina como no sistema marca-passo miométrial (Zangeneh, 2023; Reinl *et al.*, 2018), somado a isto, a queda nos níveis de progesterona plasmática aumenta a expressão destes canais e, assim,

aumenta a excitabilidade do músculo uterino (Mesiano; Welsh, 2007), tornando a inibição destes canais uma possibilidade terapêutica para o tratamento da sintomatologia da DisP.

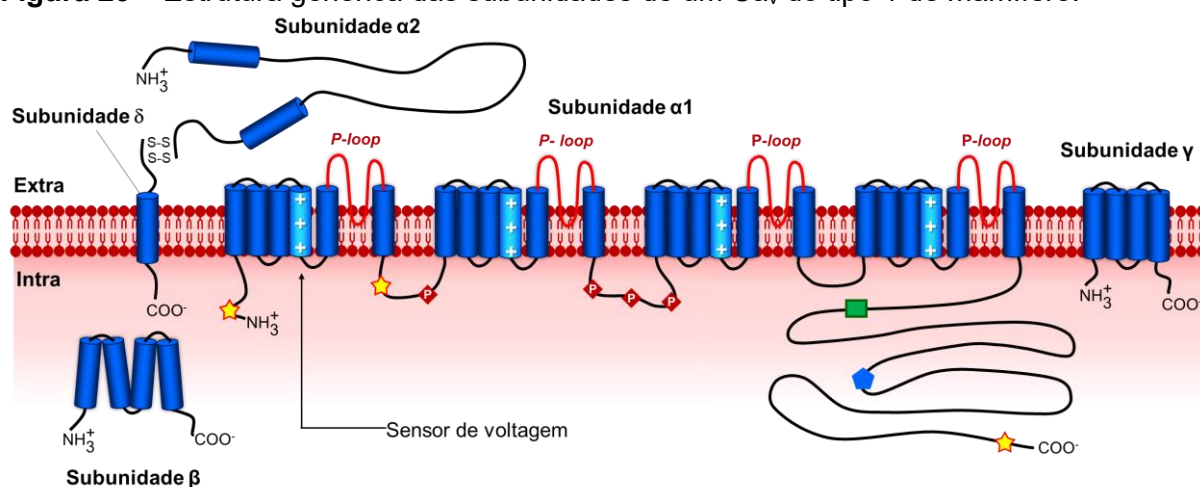
3 CANAIS DE CÁLCIO

3.1 Canais de cálcio dependentes de voltagem do tipo 1 ($Ca_v 1$)

Os Ca_v do tipo 1, também chamados de Ca_v do tipo L (do inglês, *large*), são uma família de canais constituída por quatro integrantes, nomeados de $Ca_v 1.1$ ao $Ca_v 1.4$ e codificados pelos genes *CACNA1* (Berridge, 2012; Cattarral *et al.*, 2023; Cain; Snutch, 2011). Estes canais são inibidos por compostos di-hidropiridínicos e apresentam condutância iônica da ordem de 11-15 pS (Berridge, 2012).

Estruturalmente, estes canais são compostos por cinco subunidades distintas, sendo elas: a subunidade $\alpha 1$, tendo 4 domínios com seis segmentos transmembrana cada, sendo a alça de modulação no término do quarto segmentos; a subunidade δ com um segmento transmembrana e a subunidade $\alpha 2$ associada a ela no ambiente extracelular por meio de ligações dissulfeto; a subunidade γ com apenas um segmento transmembrana e, por fim, a subunidade β que é citoplasmática (Findeisen; Minor, 2010; He *et al.*, 2018; Zamponi, 2016; Zamponi; Weiss, 2022), como exemplificado na Figura 23.

Figura 23 – Estrutura genérica das subunidades de um Ca_v do tipo 1 de mamífero.



Os cilindros azuis representam os segmentos transmembranares em α -hélice, enquanto o quarto segmento transmembranar de cada um dos quatro domínios representa o sensor de voltagem. Os diamantes em vermelho com um "P" representam os locais de fosforilação pela PKC. As estrelas amarelas representam a regulação destes canais pelo dímero $\beta\gamma_{10}$, enquanto o retângulo verde e o pentágono azul representam, respectivamente, locais de modulação pela CAMKII e CaM.

Fonte: Autor, 2024.

Estes canais são ativados quando a voltagem da membrana se encontra em despolarização, sendo necessário o limiar de, aproximadamente, -30 mV para sua abertura (Berridge, 2012; Zamponi; Weiss, 2022). Dentre os representantes desta família, são os $\text{Ca}_v 1.2$ que são expressos em células musculares lisas, como as do miométrio (Wray *et al.*, 2015; Wray; Arrowsmith, 2021).

Estudos farmacológicos já demonstraram que o aumento da corrente de Ca^{2+} está envolvida com o aumento da densidade de $\text{Ca}_v 1$ na membrana de células miométriais, sendo esse aumento intimamente relacionado a ação genômica do estradiol na síntese das subunidades $\alpha 1$ e β em útero grávido de ratas (Banciu *et al.*, 2018; Collins *et al.*, 2000; Helguera *et al.*, 2002).

Este achado pode nortear estudos futuros sobre envolvimento destes canais em desordens que aumente a reatividade contrátil do útero como a DisP, visto que ensaios que investigam reatividade muscular já demonstraram que a inibição de $\text{Ca}_v 1$ por nifedipino, um bloqueador destes canais, favorece a reatividade relaxante em útero não-grávido (Forman; Andersson; Maigaard, 1986; Forman *et al.*, 1979; Ulmsten; Andersson; Forman, 1978).

Somado a isto, estudos clínicos que relataram melhoras significantes nos sintomas de DisP utilizando bloqueadores de $\text{Ca}_v 1$ (Earl; Grivell, 2021; Khalil, 2022; Ulmsten, 1985), pavimentam a modulação negativa destes canais, especialmente o $\text{Ca}_v 1.2$, como uma futura opção terapêutica para o tratamento desta disfunção ginecológica.

3.2 Canais de cálcio dependentes de voltagem do tipo 3 ($\text{Ca}_v 3$)

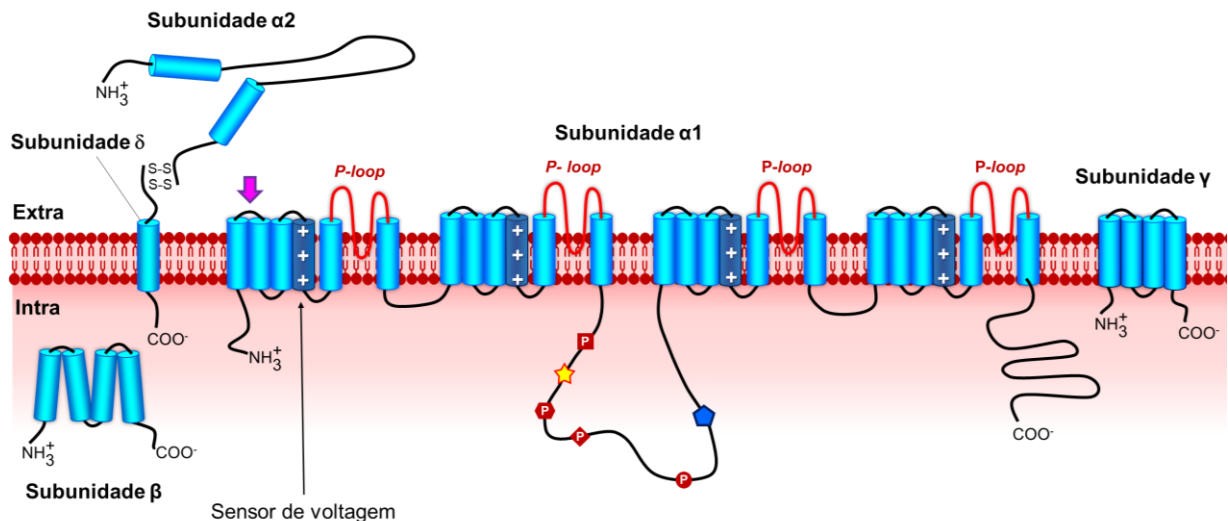
Os $\text{Ca}_v 3$, também chamados de Ca_v do tipo T (do inglês, *transient*), são uma subfamília de canais composta por três integrantes, nomeados de $\text{Ca}_v 3.1$ a 3.3 , sendo codificados também pelos genes *CACNA1* (Catterall *et al.*, 2023; Berridge, 2012).

As principais diferenças entre esta subfamília de canais e os $\text{Ca}_v 1$ residem na voltagem de membrana que induz sua ativação, sendo condições com potencial de membrana muito baixos, entre -60 a -70 mV, que promovem sua abertura. Sendo importante destacar também uma menor condutância iônica, na ordem de $5-11$ pS, e a insensibilidade a compostos di-hidropiridínicos (Berridge, 2012).

Estruturalmente, os $\text{Ca}_v 3$ são muito semelhantes ao $\text{Ca}_v 1$, apresentando cinco subunidades, das quais a subunidade $\alpha 1$ é formadora do poro, enquanto as demais

subunidades são regulatórias, sendo o principal diferencial as modulações intra- e extracelulares deste subtipo de canal (Huc *et al.*, 2018; Schaffer *et al.*, 2015), como visualizado na Figura 24.

Figura 24 - Estrutura genérica das subunidades de um Ca_v do tipo 3 de mamífero.



Os cilindros azuis representam os segmentos transmembranares em α -hélice, enquanto o quarto segmento transmembranar de cada um dos quatro domínios representa o sensor de voltagem. As formas geométricas: quadrado, hexágono, diamante e círculo vermelhos com a letra "P" representam os locais de fosforilação pela PKG, ROK, PKC e PKA, respectivamente. A estrela amarela representa o local da regulação destes canais pelo dímero $\beta\gamma_{10}$, enquanto o pentágono azul representa a fosforilação pela CaMKII. A seta rosa, no lado extracelular do primeiro domínio da subunidade $\alpha 1$, representa os sítios de modulação do ácido ascórbico, zinco e L-cisteína.

Fonte: Autor, 2024.

No miométrio, os $\text{Ca}_v 3$ mais expressos no útero não-grávido são os $\text{Ca}_v 3.1$ e pressupõe-se que estes canais contribuam para formação do sistema marca-passo deste tecido, uma vez que estão ativados em potenciais de membrana mais negativos, garantindo o influxo de Ca^{2+} e ajudando a diminuir o potencial de membrana, mas sendo incapazes de gerar o potencial de ação propriamente dito (Blanks *et al.*, 2007; Fry *et al.*, 2006).

Em contrapartida, esta família de canais iônicos tem pouca contribuição para a contração uterina quando comparados aos $\text{Ca}_v 1$, sendo estes últimos os canais que realmente aumentam a condutância ao Ca^{2+} neste tecido (Wray; Arrowsmith, 2021).

Interessantemente, apesar da pouca contribuição para contração uterina ensaios farmacológicos que utilizaram do bloqueio seletivo de $\text{Ca}_v 3$ demonstraram diminuição significativa nas contrações espontâneas em útero grávido (Blanks *et al.*, 2007; Lee; Lee, 2009) e não-grávido (Cretoiu *et al.*, 2015), levando a crer que estes

ainda possam ser interessantes alvos para diminuição de contrações uterinas como as presentes na DisP.

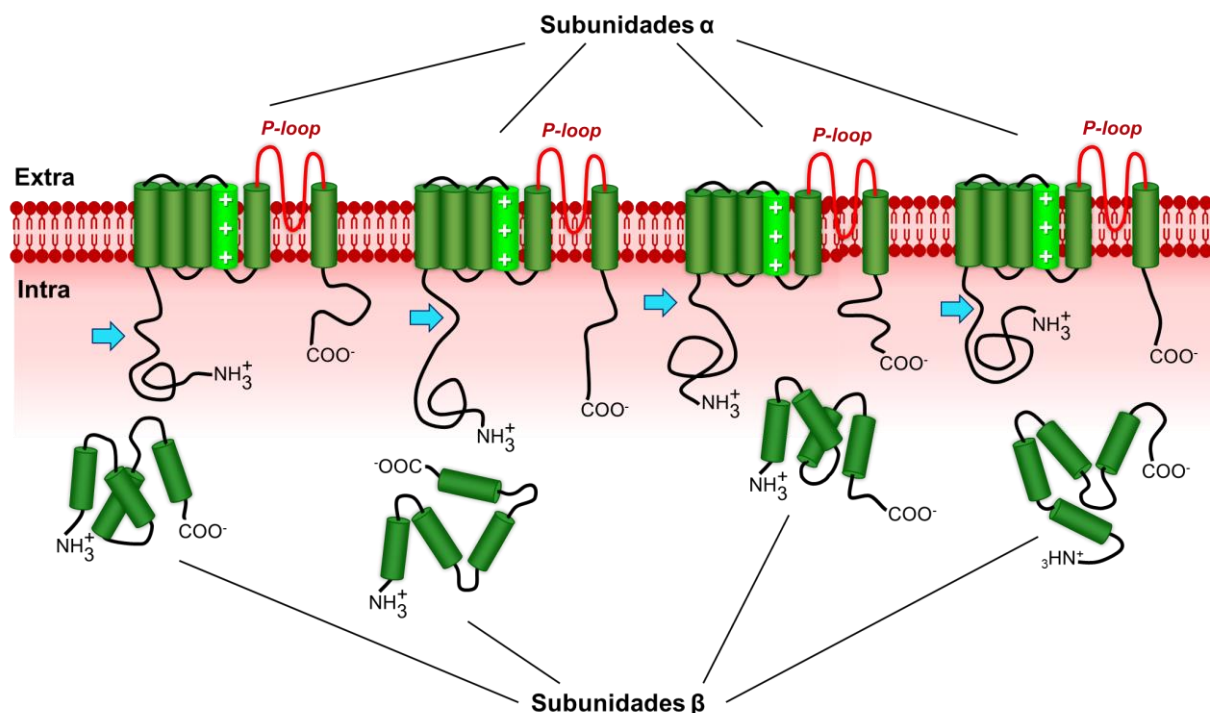
4 CANAIS DE POTÁSSIO

4.1 Canais de potássio dependentes de voltagem (K_v)

Os K_v são uma grande e diversificada família de canais proteicos bem conservada em mamíferos, sendo subdivididos em 12 subfamílias nomeadas de K_v1 - K_v12 e codificadas pelos genes *KCN* (Attali *et al.*, 2023; Rudy *et al.*, 2009).

Estruturalmente, estes são os canais ativados por voltagem mais diferentes dentre os citados anteriormente pois apresentam 4 subunidades α , com seis segmentos transmembranares e a cada uma destas subunidades, uma subunidade β citosólica associada, formando homo ou heterotetrâmeros (Berridge, 2012; Kuang; Purhonen; Hebert, 2015; Rudy *et al.*, 2009), como exemplificado na Figura 25.

Figura 25 - Estrutura genérica das subunidades de um K_v de mamífero.



Os cilindros verdes representam os segmentos transmembranares em α -hélice, enquanto o quarto segmento transmembranar de cada subunidade representa o sensor de voltagem. A porção n-terminal enovelada representa a alça de inativação de cada subunidade. As setas azuis representam o domínio T1, local de interação entre as subunidades α para formação do tetrâmero.

Fonte: Autor, 2024.

Os principais representantes desta grande família de canais no miométrio de humanas, ratas e camundongos fêmeas são as subfamílias K_v4 (rápida inativação), K_v7 (lenta inativação) e K_v11 (rápida ativação), sendo estas responsáveis pela volta ao potencial de repouso durante a fase de repolarização de um potencial de ação (Wray; Arrowsmith, 2021).

Achados demonstraram que o $K_v4.3$ tem expressão ampla em miométrio de útero não-grávido de ratas e humanas (Franqueza *et al.*, 1999; Smith *et al.*, 2007), apresentando expressão reprimida pelo estradiol (Song *et al.*, 2001). Embora estudos que associem o $K_v4.3$ a DisP ainda não tenham sido publicados, já se é demonstrado a associação do aumento de contratilidade uterina em humanas com dismenorreia secundária, onde a expressão desta subfamília de canais encontra-se diminuída (Shi *et al.*, 2016).

Os K_v7 são encontrados em uma grande variedade de músculos lisos, sendo encontrados também no útero não-grávido de humanas e ratas. Desta subfamília, os representantes mais expressos no miométrio são os $K_v7.1$, $K_v7.5$ e $K_v7.3$, respectivamente (Wray; Arrowsmith, 2021; Greenwood; Tribe, 2014).

Estudos funcionais com ativadores específicos desta subfamília de canais, como a retigabina e flupirtina, demonstraram uma diminuição significativa nas contrações uterinas (Aaronson *et al.*, 2006; Jepps; Olesen; Greenwood, 2013; McCallum; Greenwood; Tribe, 2009). E que ao usar inibidores não-seletivos de K_v7 , como o XE991, a frequência e amplitude de contrações são aumentadas (Greenwood; Tribe, 2014).

Curiosamente, estudos recentes demonstraram que os K_v11 têm uma importância maior que os K_v7 para manutenção da quiescência uterina, ao prevenir a despolarização perimembranar (Greenwood; Tribe, 2014; Wray; Arrowsmith, 2021). De maneira semelhante ao desempenhado pelos Cav do tipo T, o $K_v11.1$ é ativado rapidamente em voltagens de aproximadamente -60 mV, o que garante o aumento na corrente do K^+ e uma rápida repolarização da membrana (Berridge, 2012; Greenwood, 2020).

Contudo, apesar de ensaios farmacológicos relacionando diretamente a DisP com a atividade de K_v serem escassos, estudos funcionais já demonstram que a utilização da 4-aminopiridina, um bloqueador não seletivo de K_v , aumenta a contratilidade uterina em animais saudáveis (Smith *et al.*, 2007), tornando assim

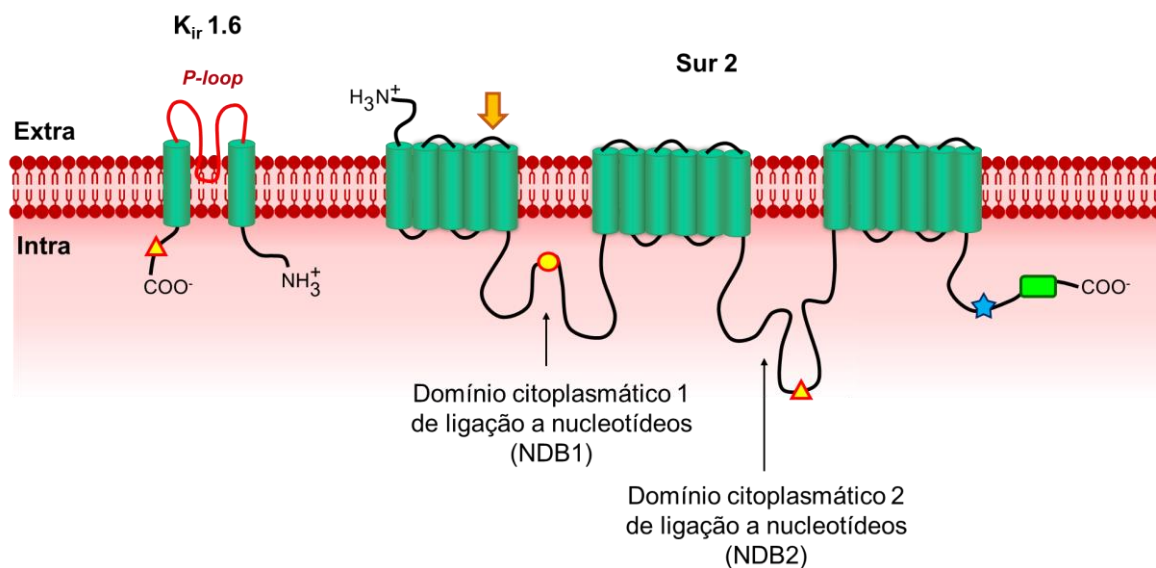
ativadores destes canais promissores alvos para a diminuição das contrações uterinas ocasionadas pela DisP.

4.2 Canais de potássio sensíveis a ATP (K_{ATP})

Os K_{ATP} são representantes da família de canais de potássio retificadores de entrada (K_{ir}) (do inglês, *inward rectifier*), sendo codificados pelos genes *KCNJ* e constantemente sendo associadas a proteínas acessórias chamadas de receptores de sulfonilureias (SUR), sendo estas codificadas pelos genes *KCNE* (Kubo *et al.*, 2005; Berridge, 2012; Teramoto, 2006).

Os K_{ATP} são estruturalmente muito semelhantes aos K_{ir} , isto é, formados por 4 subunidade de apenas 2 segmentos transmembranares cada, que corresponde aos segmentos 5 e 6 dos K_v (Berridge, 2012), apresentando associados a cada uma destas subunidades o SUR, como visto na Figura 26.

Figura 26 - Estrutura genérica das subunidades de um K_{ATP} de mamífero.



Os cilindros verdes representam os segmentos transmembranares em α -hélice. A seta laranja apontada para baixo representa o local de interação e regulação negativa das sulfonilureias. Os triângulos amarelos representam o local de interação com o ATP, já o círculo amarelo representa o local de interação com o ADP. A estrela azul e o retângulo verde representam, respectivamente, os sítios de ativação pelo PIP₂ e LC-CoA.

Fonte: Autor, 2024.

Estes canais são extensivamente relatados em diversos tipos de músculo liso (Berridge, 2012), sendo também já relatada sua presença em útero não-grávido de humanas e ratas, entretanto há uma pequena densidade neste órgão em comparação

aos demais canais de potássio (Hong *et al.*, 2016; Kim *et al.*, 2020; Tsymbalyuk; Vadzyuk, 2020).

A ativação destes canais garante a quiescência uterina, graças a hiperpolarização oriunda da sua abertura, no entanto, a dependência de nucleotídeos para sua ativação sugere que estes canais não são responsáveis pela geração do potencial de repouso miometrial (Vadzyuk; Petukhov, 2017). No entanto, ensaios farmacológicos utilizando úteros de ratas já demonstraram a ativação destes canais por ação direta do NO (Modzelewska *et al.*, 1998).

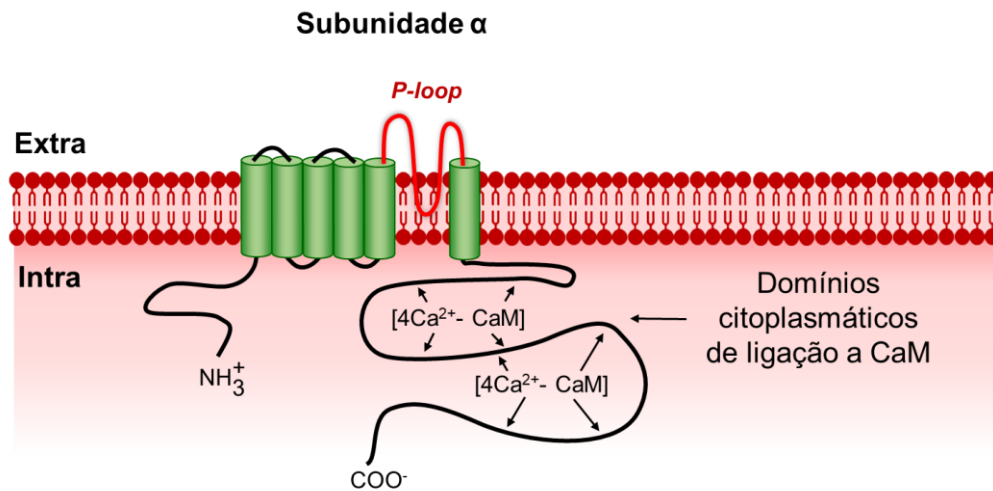
Apesar de estudos relacionando diretamente a DisP com estes canais ainda não terem sido publicados, a pequena densidade destes receptores no miométrio, aliado ao maior impacto relaxante acontecer durante a gestação, fazem estes canais serem pouco atrativos como alvos farmacológicos para o tratamento das cólicas menstruais.

4.3 Canais de potássio ativados por cálcio (K_{Ca})

Os K_{Ca} são uma família de canais iônicos encontradas em mamíferos, sendo codificados pelos genes *KCN* e subclassificados em K_{Ca} do tipo 1 (K_{Ca1}), do tipo 2 (K_{Ca2}) e do tipo 3 (K_{Ca3}), em decorrência de diferenças estruturais e funcionais (Dudem *et al.*, 2021; Guéguinou *et al.*, 2014).

Os K_{Ca1} , também chamados de canais de potássio ativados por Ca^{2+} de grande condutância (BK_{Ca}), são sensíveis a voltagem e a elevação da $[Ca^{2+}]_c$, apresentando a maior condutância a este íon dentre os representantes desta família, com valores de 250 pS (Berridge, 2012).

Estruturalmente, os BK_{Ca} são octâmeros formados por 4 subunidades α , cada uma com 7 domínios transmembranares e 4 intracelulares, e por 4 subunidade β , cada uma com dois domínios transmembranares (Dudem *et al.*, 2021; Orfali; Albanyan, 2023), como exemplificado na Figura 27.

Figura 28 – Estrutura genérica das subunidades de IK_{Ca} e SK_{Ca} de mamífero.

Os cilindros verdes representam os segmentos transmembranares em α -hélice.

Fonte: Autor, 2024.

Todos os K_{Ca} são bem distribuídos no organismo, estando intrinsicamente expressos na membrana de células excitáveis, como neurônios e células musculares lisas, participando ativamente do processo de repolarização celular (Guéguinou *et al.*, 2014).

No útero não-grávido, o BK_{Ca} é o canal de potássio mais expresso (Chan *et al.*, 2014; Khan *et al.*, 2001) e sua ativação, pelo aumento da $[Ca^{2+}]_c$ ou pela mudança na voltagem da membrana, promove o relaxamento e quiescência uterina (Lorca; Prabakaran; England, 2014; Wray; Arrowsmith, 2021).

Interessantemente, já se foi relatado que mutações que causam um aumento da expressão deste canal durante o período gestacional, parecem estar relacionados a uma maior dificuldade durante o parto, graças a manutenção do estado quiescente do útero ou contrações menos sustentadas (Matharoo-Ball *et al.*, 2003), enquanto experimentos que promovem deleção do gene que codifica esse canal garantiram o sucesso do parto em camundongos fêmeas (Khan *et al.*, 2001; Meredith *et al.*, 2004).

Ensaio clínico demonstram que a expressão de BK_{Ca} estava diminuída em pacientes com adenomiose, levando a crer que esta seja uma das razões pelas quais haja um aumento da contratilidade uterina nas pacientes portadoras deste tipo de dismenorreia secundária (Shi *et al.*, 2016).

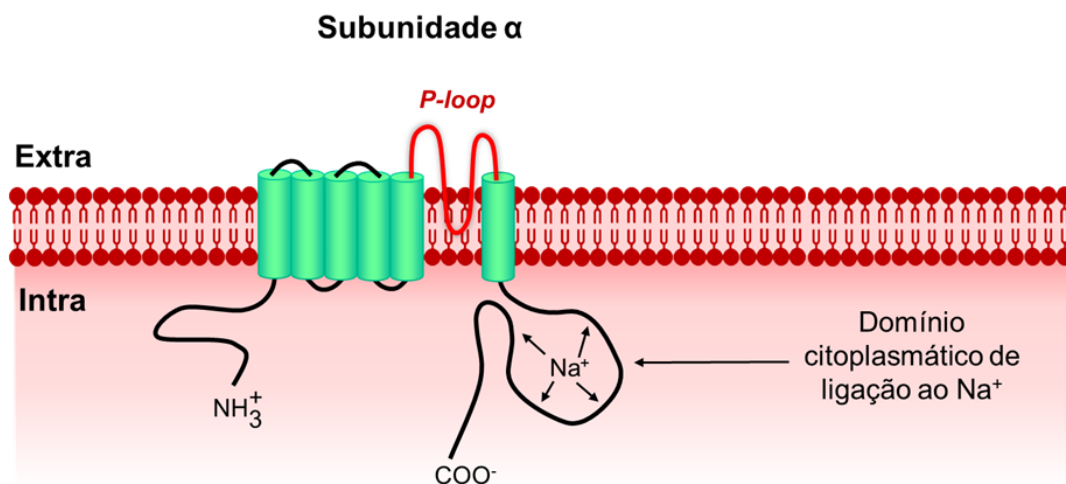
Somado a isto, ensaios com modelos animais de DisP já demonstram que a modulação positiva destes canais por produtos naturais é um importante fator para o relaxamento do miométrio e diminuição de contorções dos animais (Macêdo *et al.*,

2022; Mourão *et al.*, 2023), evidenciando assim este canal como um importante alvo para diminuição dos sintomas da DisP.

4.4 Canais de potássio ativados por sódio (K_{Na})

Os K_{Na} são uma família de canais iônicos, codificados pelos genes *KCN* e estruturalmente muito semelhantes aos K_{Ca} , isto é, sendo proteínas tetraméricas formados por 4 subunidades α , de 6 domínios transmembranares cada (Zhang *et al.*, 2023), como visto na Figura 29.

Figura 29 – Estrutura genérica das subunidades de K_{Na} de mamífero.



Os cilindros verdes representam os segmentos transmembranares em α -hélice.

Fonte: Autor, 2024.

Recentemente, estes canais foram descobertos no miométrio (Ferreira *et al.*, 2019). Aliado a presença de Na_{vi} , existem fortes hipóteses que estes canais contribuam juntos para geração e manutenção do potencial marca-passo miometrial (Ferreira *et al.*, 2021), porém mais estudos devem ser realizados para confirmar esta hipótese.

Estes estudos já descrevem os K_{Na} como canais importantes para o estado de quiescência uterina, uma vez que a hiperpolarização oriunda do efluxo de K^+ por estes canais dificulta o acoplamento eletromecânico e farmacomecânico de contração (Mesiano; Welsh, 2007; Ferreira *et al.*, 2021).

Como já discutido anteriormente, a progesterona regula positivamente a síntese de Na_{vi} e o influxo resultante de Na^+ acaba por ativar os K_{Na} e gerar uma

hiperpolarização, que promove o relaxamento do útero (Mesiano; Welsh, 2007; Zangeneh; Hantoushzadeh, 2019; Wilson; Mesiano, 2020). Esta hipótese é sustentada pois o acoplamento excitação-contração desempenhado pela ocitocina, parece regular negativamente estes canais (Ferreira *et al.*, 2021).

Apesar de não haver estudos que correlacionem estes canais com a DisP, em decorrência de sua recente descoberta, é possível estimar que a modulação positiva dos K_{Na} seja promissora para o tratamento das cólicas menstruais, esperando-se então que ensaios experimentais sejam realizados para confirmação desta hipótese.

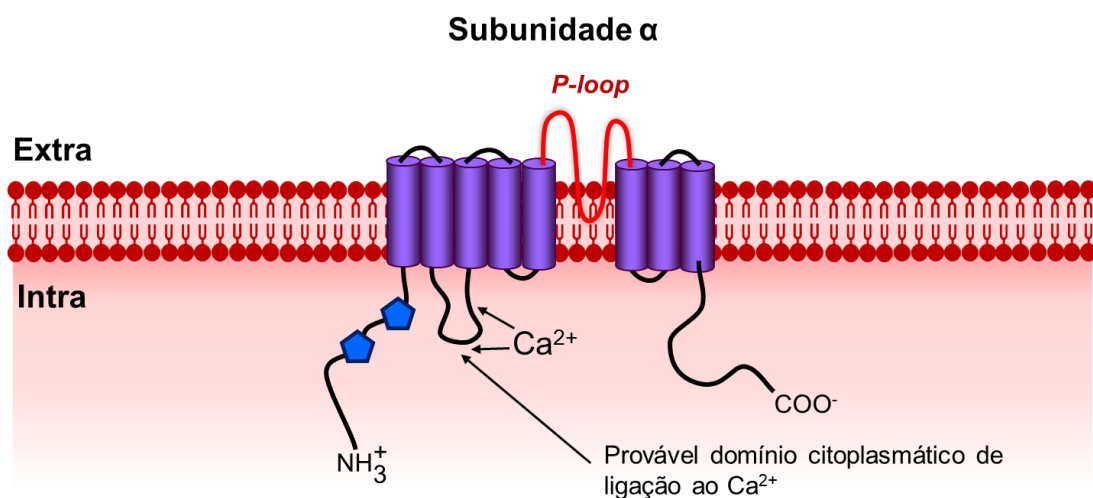
5 CANAIS DE CLORETO

5.1 Canais de cloreto ativados por cálcio (CaCC)

Os CaCC pertencem a família de proteínas transmembranares conhecidas como TMEM16A, sendo codificados pelos genes *ANO* e ativados pelo aumento de $[Ca^{2+}]_c$ na ordem de 0,2-5 μM (Falzone *et al.*, 2018; Hartzell; Putzier; Arreola, 2005; Ferrera; Caputo; Galiotta, 2010; Leblanc *et al.*, 2005).

Estruturalmente, estes canais formam um hexâmero de subunidades α , que apresentam 8 domínios transmembranares cada (Dickson; Pedi; Long, 2014; Dunford; Blanks; Gallos, 2020; Pang *et al.*, 2014; Picollo; Malvezzi; Accardi, 2015), como evidenciado na Figura 30.

Figura 30 – Estrutura genérica das subunidades de CaCC de mamífero.



Os cilindros roxos representam os segmentos transmembranares em α -hélice. Os pentágonos azuis representam o provável sítio de regulação pela CaM.

Fonte: Autor, 2024.

Estes canais já foram relatados em diversos tipos de músculo liso e, no útero não-grávido sua expressão foi descoberta a poucos anos (Jones *et al.*, 2004; Hartzell; Putzier; Arreola, 2005).

Em células musculares lisas, a ativação destes canais pelo aumento da $[Ca^{2+}]_c$ promove efluxo de Cl^- e, consequente, despolarização celular, o que garante a abertura de Ca_v do tipo L e manutenção do estado contrátil (Young; Bemis, 2009). Estas hipóteses são sustentadas pois o platô contrátil em miométrio de ratas é abolido na presença de inibidores de CaCC (Bernstein *et al.*, 2014; Danielsson *et al.*, 2018; Hyuga *et al.*, 2018).

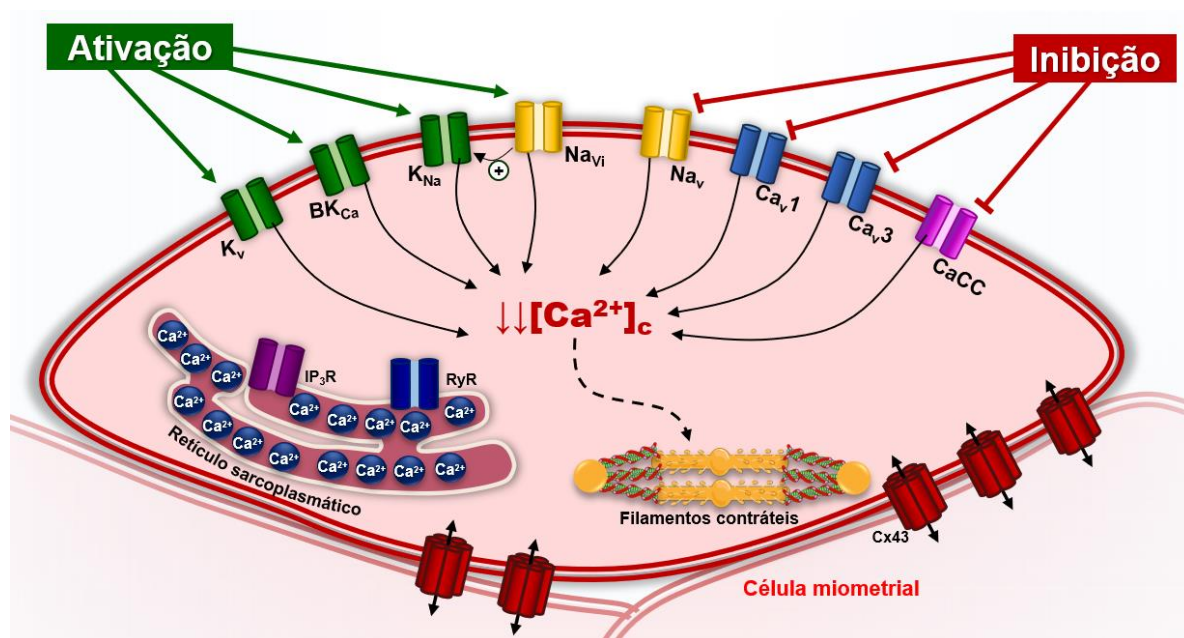
Semelhante ao descrito para os K_{Na} , a recente descoberta da participação destes canais no miométrio, infelizmente, limitou sua associação com a DisP. No entanto, como ensaios farmacológicos com estes canais em útero não-grávido já são relatados, demonstrando que a inibição destes canais tem um impacto relaxante na musculatura uterina (Jones *et al.*, 2004), tornando válido levantar hipóteses que estes canais possam ser alvos farmacológicos para o tratamento dos sintomas clássicos da DisP.

6 CONCLUSÕES

Os achados presentes neste trabalho despontam os canais iônicos como interessantes e promissores alvos farmacológicos para diminuição das contrações uterinas causadas pela DisP.

Uma vez a modulação positiva dos K_v , BK_{Ca} , K_{Na} e de Na_{vi} , bem como a modulação negativa dos Na_v , $Ca_v 1$, $Ca_v 3$ e $CaCC$, podem ser alternativas para diminuição das cólicas menstruais exacerbadas pela DisP, como visto na Figura 31.

Figura 31 - Resumo visual das modulações em canais iônicos alvos deste estudo como ferramenta para diminuição de cólicas uterinas.



Fonte: Autor, 2024.

Ressaltando, no entanto, a necessidade de futuros estudos para confirmar as hipóteses levantadas teoricamente nesta revisão.

REFERÊNCIAS

- AARONSON, P. I. *et al.* A role for voltage-gated, but not Ca^{2+} -activated, K^+ channels in regulating spontaneous contractile activity in myometrium from virgin and pregnant rats. **British journal of pharmacology**, v. 147, n. 7, p. 815-824, 2006.
- ABDALLA, F. M. F.; ABREU, L. C.; PORTO, C. S. Effect of estrogen on intracellular signaling pathways linked to activation of M_2 and M_3 muscarinic acetylcholine receptors in the rat myometrium. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 160, n. 1-2, p. 17-24, 2000.
- ABRAHAMSOHN, P. **Histologia**. 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.
- ACOG. American College of Obstetricians and Gynecologists. Dysmenorrhea and endometriosis in the adolescent. ACOG Committee opinion no. 760. **Obstetrics & Gynecology**, v. 132, n. 6, p. e249-e258, 2018.
- AGARWAL, N. *et al.* Cannabinoids mediate analgesia largely via peripheral type 1 cannabinoid receptors in nociceptors. **Nature neuroscience**, v. 10, n. 7, p. 870-879, 2007.
- AHMADI, M. *et al.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs: Recent advances in the use of synthetic COX-2 inhibitors. **RSC Medicinal Chemistry**, v. 13, n. 5, p. 471-496, 2022.
- ALDERTON, W. K.; COOPER, C. E.; KNOWLES, R. G. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. **Biochemical journal**, v. 357, n. 3, p. 593-615, 2001.
- ALMABHOUH, F. A. *et al.* Leptin: A pleiotropic factor in physiology. **Journal of Clinical and Health Sciences**, v. 4, n. 2, p. 31-57, 2019.
- AL-OMARI, W. R. *et al.* Atosiban and nifedipine in acute tocolysis: a comparative study. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 128, n. 1-2, p. 129-134, 2006.
- AMAZU, C. *et al.* Progesterone and estrogen regulate NALCN expression in human myometrial smooth muscle cells. **American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism**, v. 318, n. 4, p. E441-E452, 2020.
- AMAZU, C. *et al.* Sodium channels and transporters in the myometrium. **Current Opinion in Physiology**, v. 13, p. 141-144, 2020.
- AMAZU, C. L. **A Study on the Hormonal Regulation and Novel Role of Na^+ Leak Channel, Non-Selective (NALCN) in Human Myometrial Smooth Muscle Cells**. 2022. Tese (Doutorado em Biologia Celular e Molecular). Universidade de Washington, Departamento de Biologia Celular e Molecular, St. Louis, 2022.

AMBERG, G. C. *et al.* A-type potassium currents in smooth muscle. **American journal of physiology-cell physiology**, v. 284, n. 3, p. C583-C595, 2003.

AMEADE, E. P. K.; AMALBA, A.; MOHAMMED, B. S. Prevalence of dysmenorrhea among University students in Northern Ghana; its impact and management strategies. **BMC Women's Health**, v. 18, n. 1, p. 1-9, 2018.

AMPATZIS, C. *et al.* Effect of oral contraceptives on bone mineral density. **Acta Endocrinologica (Bucharest)**, v. 18, n. 3, p. 355, 2022.

ANDERSSON, K. E.; ULMSTEN, U. Effects of nifedipine on myometrial activity and lower abdominal pain in women with primary dysmenorrhoea. **British journal of obstetrics and gynaecology**, v. 85, n. 2, p. 142-148, 1978.

ARMOUR, M. *et al.* The effectiveness of self-care and lifestyle interventions in primary dysmenorrhea: a systematic review and meta-analysis. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 19, p. 1-16, 2019.

ARROWSMITH, S. Oxytocin and vasopressin signalling and myometrial contraction. **Current opinion in physiology**, v. 13, p. 62-70, 2020.

ATTALI, B. *et al.* Voltage-gated potassium channels (K_v). **IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology**, v. 2023, n. 1, 2023.

AZAGEW, A. W.; KASSIE, D. G.; WALLE, T. A. Prevalence of primary dysmenorrhea, its intensity, impact and associated factors among female students at Gondar town preparatory school, Northwest Ethiopia. **BMC women's health**, v. 20, p. 1-7, 2020.

BANCIU, A. *et al.* Beta-estradiol regulates voltage-gated calcium channels and estrogen receptors in telocytes from human myometrium. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 5, p. 1413, 2018.

BÁRÁNY, M. ATPase activity of myosin correlated with speed of muscle shortening. **The Journal of general physiology**, v. 50, n. 6, p. 197-218, 1967.

BARBIERI, R. L. The endocrinology of the menstrual cycle. **Human fertility: methods and protocols**, p. 145-169, 2014.

BARBOSA-SILVA, J. *et al.* Prevalence, pain intensity and symptoms associated with primary dysmenorrhea: a cross-sectional study. **BMC Women's Health**, v. 24, n. 1, p. 1-9, 2024.

BARCIKOWSKA, Z. *et al.* Inflammatory markers in dysmenorrhea and therapeutic options. **International journal of environmental research and public health**, v. 17, n. 4, p. 1191, 2020.

BARIBEAU, D. A.; ANAGNOSTOU, E. Oxytocin and vasopressin: linking pituitary neuropeptides and their receptors to social neurocircuits. **Frontiers in neuroscience**, v. 9, p. 335, 2015.

- BENASSI, L. *et al.* Effectiveness of magnesium pidolate in the prophylactic treatment of primary dysmenorrhea. **Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology**, v. 19, n. 3, p. 176-179, 1992.
- BERNSTEIN, K. *et al.* Calcium-activated chloride channels anoctamin 1 and 2 promote murine uterine smooth muscle contractility. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 211, n. 6, p. 688. e1-688. e10, 2014.
- BERRIDGE, M. J. **Cell signalling biology**. 2. ed. Portland: Portland Press, 2012.
- BICHET, D.G. The posterior pituitary. *In*: MELMED, S. **The pituitary**. 3. ed. Cambridge: Academic Press, 2011. p. 261-299.
- BINDU, S.; MAZUMDER, S.; BANDYOPADHYAY, U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. **Biochemical pharmacology**, v. 180, p. 114147, 2020.
- BOSSMAR, T.; RASMUSSEN, T.; ÅKERLUND, M. Effect of the non-peptide, vasopressin V1a receptor antagonist, SR 49059 and its enantiomer, SR 49770, on isolated human myometrium. **Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica**, v. 75, n. 6, p. 516-519, 1996.
- BOTTARI, S. P. *et al.* Identification and characterization of α 1-adrenergic receptors in human myometrium by [3H] prazosin binding. **Biochemical pharmacology**, v. 32, n. 5, p. 925-928, 1983.
- BRADLEY, K. K. *et al.* Nitric oxide relaxes human myometrium by a cGMP-independent mechanism. **American Journal of Physiology-Cell Physiology**, v. 275, n. 6, p. C1668-C1673, 1998.
- BRANDES, S. B.; RUGGIERI, M. R. Muscarinic receptor subtypes in normal, fetal, and gravid rabbit bladder, heart and uterus. *In*: ZDERIC, S. A. **Muscle, Matrix, and Bladder Function**. 1. ed. Boston: Springer, 1995. p. 241-249.
- BROUARD, R. *et al.* Effect of SR49059, an orally active V_{1a} vasopressin receptor antagonist, in the prevention of dysmenorrhoea. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 107, n. 5, p. 614-619, 2000.
- BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica**. Porto Alegre: AMGH, 2018.
- BURNETT, M.; LEMYRE, M. Nº. 345-primary dysmenorrhea consensus guideline. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada**, v. 39, n. 7, p. 585-595, 2017.
- BUSQUETS-GARCIA, A.; BAINS, J.; MARSICANO, G. CB1 receptor signaling in the brain: extracting specificity from ubiquity. **Neuropsychopharmacology**, v. 43, n. 1, p. 4-20, 2018.
- CABAR, F. R. *et al.* Atosiban as a tocolytic agent: a new proposal of a therapeutic approach. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 30, p. 87-92, 2008.

CAIN, S. M.; SNUTCH, T. P. Voltage-gated calcium channels and disease. **Biofactors**, v. 37, n. 3, p. 197-205, 2011.

CAIRNS, J. A. The coxibs and traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a current perspective on cardiovascular risks. **Canadian Journal of Cardiology**, v. 23, n. 2, p. 125-131, 2007.

CALABRÒ, R. S. *et al.* The hypothalamic-neurohypophyseal system: current and future treatment of vasopressin and oxytocin related disorders. **Recent patents on endocrine, metabolic & immune drug discovery**, v. 6, n. 3, p. 235-250, 2012.

CAMERON, I. T.; CAMPBELL, S. Nitric oxide in the endometrium. **Human Reproduction Update**, v. 4, n. 5, p. 565-569, 1998.

CATTERALL, W. A. *et al.* Voltage-gated calcium channels (Cav). **IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology**, v. 2023, n. 1, p. 1-33, 2023.

CATTERALL, W. A. Voltage-gated sodium channels at 60: structure, function and pathophysiology. **The Journal of physiology**, v. 590, n. 11, p. 2577-2589, 2012.

CATTERALL, W. A.; GOLDIN, A. L.; WAXMAN, S. G. Voltage-gated sodium channels (Nav). **IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology**, v. 2021, n. 3, 2021.

CGHFBC. Collaborative Group On Hormonal Factors In Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. **The Lancet**, v. 347, n. 9017, p. 1713-1727, 1996.

CGHFBC. Collaborative Group On Hormonal Factors In Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. **The Lancet**, v. 394, n. 10204, p. 1159-1168, 2019.

CHAN, W. Y.; WO, N. C.; MANNING, M. The role of oxytocin receptors and vasopressin V_{1a} receptors in uterine contractions in rats: implications for tocolytic therapy with oxytocin antagonists. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 175, n. 5, p. 1331-1335, 1996.

CHAN, Y. H. *et al.* Assessment of myometrial transcriptome changes associated with spontaneous human labour by high-throughput RNA-seq. **Experimental physiology**, v. 99, n. 3, p. 510-524, 2014.

CHANRACHAKUL, B. *et al.* Reduced expression of immunoreactive β 2-adrenergic receptor protein in human myometrium with labor. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 88, n. 10, p. 4997-5001, 2003.

CHEN, C. *et al.* The Role of Formyl Peptide Receptor 1 in Uterine Contraction During Parturition. **Frontiers in Pharmacology**, v. 12, p. 696697, 2021.

- CHOPPIN, A. *et al.* Characterization of the muscarinic receptor in isolated uterus of sham operated and ovariectomized rats. **British journal of pharmacology**, v. 127, n. 7, p. 1551-1558, 1999.
- COCHET-BISSUEL, M.; LORY, P.; MONTEIL, A. The sodium leak channel, NALCN, in health and disease. **Frontiers in cellular neuroscience**, v. 8, p. 132, 2014.
- COLLARES, E. F.; TRONCON, L. E. A. Effects of dipyrone on the digestive tract. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 52, p. e8103, 2019.
- COLLINS, P. L. *et al.* Gestational changes in uterine L-type calcium channel function and expression in guinea pig. **Biology of reproduction**, v. 63, n. 5, p. 1262-1270, 2000.
- COOK, J. L. *et al.* Expression of myometrial activation and stimulation genes in a mouse model of preterm labor: myometrial activation, stimulation, and preterm labor. **Endocrinology**, v. 141, n. 5, p. 1718-1728, 2000.
- CRETOIU, S. M. *et al.* Isolated human uterine telocytes: immunocytochemistry and electrophysiology of T-type calcium channels. **Histochemistry and cell biology**, v. 143, p. 83-94, 2015.
- CRITCHLEY, H. O. D. *et al.* Physiology of the endometrium and regulation of menstruation. **Physiological reviews**, 2020.
- CRITCHLEY, H. O. *et al.* The endocrinology of menstruation--a role for the immune system. **Clinical endocrinology**, v. 55, n. 6, p. 701-710, 2001.
- CROXATTO, H. B. Clinical profile of Implanon®: a single-rod etonogestrel contraceptive implant. **The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care**, v. 5, n. 2, p. 21-28, 2000.
- DANIELSSON, J. *et al.* Anoctamin channels in human myometrium: a novel target for tocolysis. **Reproductive Sciences**, v. 25, n. 11, p. 1589-1600, 2018.
- DEMARIA, A. N.; WEIR, M. R. Coxibs — beyond the GI tract: renal and cardiovascular issues. **Journal of pain and symptom management**, v. 25, n. 2, p. 41-49, 2003.
- DERBYSHIRE, E. R.; MARLETTA, M. A. Structure and regulation of soluble guanylate cyclase. **Annual review of biochemistry**, v. 81, p. 533-559, 2012.
- DICKSON, V.; PEDI, L.; LONG, S. B. Structure and insights into the function of a Ca²⁺-activated Cl⁻ channel. **Nature**, v. 516, n. 7530, p. 213-218, 2014.
- DISKAR, M. *et al.* Regulation of cAMP-dependent protein kinases: the human protein kinase X (PrKX) reveals the role of the catalytic subunit α H- α I loop. **Journal of biological chemistry**, v. 285, n. 46, p. 35910-35918, 2010.

DITTRICH, R. *et al.* Differences in muscarinic-receptor agonist-, oxytocin-, and prostaglandin-induced uterine contractions. **Fertility and sterility**, v. 92, n. 5, p. 1694-1700, 2009.

DONNERER, J.; LIEBMANN, I. Effects of allyl Isothiocyanate, acetaminophen, and dipyrone in the guinea-pig ileum. **Pharmacology**, v. 99, n. 1-2, p. 79-83, 2017.

DROOGMANS, G.; CASTEELS, R. Electromechanical and pharmacomechanical coupling in vascular smooth muscle. *In*: SPERELAKIS, N. **Physiology and Pathophysiology of the Heart**. 2. ed. Boston: Springer, 1989. p. 813-824.

DUDEM, S. *et al.* Calcium-activated K⁺ channels (K_{Ca}) and therapeutic implications. *In*: GAMPER, N.; WANG, K. E. **Pharmacology of Potassium Channels**. 1. ed. Cham: Springer International Publishing, 2021. p. 379-416.

DUNFORD, J. R.; BLANKS, A. M.; GALLOS, G. Calcium activated chloride channels and their role in the myometrium. **Current Opinion in Physiology**, v. 13, p. 43-48, 2020.

EARL, R. A.; GRIVELL, R. M. Nifedipine for primary dysmenorrhoea. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 12, 2021.
education, v. 27, n. 4, p. 201-206, 2003.

ESCOBAR, W. *et al.* Metamizol, a non-opioid analgesic, acts via endocannabinoids in the PAG-RVM axis during inflammation in rats. **European Journal of Pain**, v. 16, n. 5, p. 676-689, 2012.

ESPAÑOL, P. *et al.* Neural plasticity of the uterus: New targets for endometrial cancer?. **Women's Health**, v. 18, 2022.

FAJRIN, I.; ALAM, G.; USMAN, A. N. Prostaglandin level of primary dysmenorrhea pain sufferers. **Enfermeria clinica**, v. 30, p. 5-9, 2020.

FALZONE, M. E. *et al.* Known structures and unknown mechanisms of TMEM16 scramblases and channels. **Journal of General Physiology**, v. 150, n. 7, p. 933-947, 2018.

FAVINI, R. *et al.* Nitric oxide synthesis in human nonpregnant myometrium and uterine myomas. **Fertility and sterility**, v. 79, p. 749-753, 2003.

FÉLÉTOU, M.; HUANG, Y.; VANHOUTTE, P. M. Endothelium-mediated control of vascular tone: COX-1 and COX-2 products. **British journal of pharmacology**, v. 164, n. 3, p. 894-912, 2011.

FENG, X.; WANG, X. Comparison of the efficacy and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs for patients with primary dysmenorrhea: A network meta-analysis. **Molecular pain**, v. 14, p. 1744806918770320, 2018.

FERREIRA, J. J. *et al.* Oxytocin can regulate myometrial smooth muscle excitability by inhibiting the Na⁺-activated K⁺ channel, Slo2. 1. **The Journal of physiology**, v. 597, n. 1, p. 137-149, 2019.

FERREIRA, J. J. **SLO 2.1 channels**: a new molecular mechanism to regulate uterine excitability. 2022. Tese (Doutorado em Biologia e Neurociências), Washington University, St. Louis, 2022.

FERREIRA, Juan J. *et al.* SLO2. 1/NALCN a sodium signaling complex that regulates uterine activity. **Iscience**, v. 24, n. 11, 2021.

FERRERA, L.; CAPUTO, A.; GALIETTA, L. J. V. TMEM16A protein: a new identity for Ca²⁺-dependent Cl⁻ channels. **Physiology**, v. 25, n. 6, p. 357-363, 2010.

FERRIES-ROWE, E.; COREY, E.; ARCHER, J. S. Primary dysmenorrhea: diagnosis and therapy. **Obstetrics & Gynecology**, v. 136, n. 5, p. 1047-1058, 2020.

FINDEISEN, F.; MINOR, D. L. Progress in the structural understanding of voltage-gated calcium channel (Cav) function and modulation. **Channels**, v. 4, n. 6, p. 459-474, 2010.

FITZGERALD, G. A.; PATRONO, C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. **New England Journal of Medicine**, v. 345, n. 6, p. 433-442,

FITZPATRICK, D. *et al.* Combined and progestagen-only hormonal contraceptives and breast cancer risk: A UK nested case-control study and meta-analysis. **Plos Medicine**, v. 20, n. 3, p. e1004188, 2023.

FONTANA-KLAIBER, H.; HOGG, B. Therapeutic effects of magnesium in dysmenorrhea. **Schweizerische Rundschau fur Medizin Praxis= Revue Suisse de Medecine Praxis**, v. 79, n. 16, p. 491-494, 1990.

FORMAN, A. *et al.* Relaxant effects of nifedipine on isolated, human myometrium. **Acta pharmacologica et toxicologica**, v. 45, n. 2, p. 81-86, 1979.

FORMAN, A.; ANDERSSON, K. E.; MAIGAARD, S. Effects of calcium channel blockers on the female genital tract. **Acta Pharmacologica et Toxicologica**, v. 58, n. S2, p. 183-192, 1986.

FRANQUEZA, L. *et al.* Functional expression of an inactivating potassium channel (K_v4. 3) in a mammalian cell line. **Cardiovascular research**, v. 41, n. 1, p. 212-219, 1999.

FRENCH, L. Dysmenorrhea in adolescents: diagnosis and treatment. **Pediatric Drugs**, v. 10, p. 1-7, 2008.

FRITSCH, H.; KÜEHNEL, W. **Atlas Colorido de Anatomia Humana: Órgãos Internos**. 7. ed. São Paulo: Thieme Brazil, 2023.

- FRY, C. H.; SUI, G.; WU, C. T-type Ca^{2+} channels in non-vascular smooth muscles. **Cell Calcium**, v. 40, n. 2, p. 231-239, 2006.
- GILON, P.; RORSMAN, P. NALCN: a regulated leak channel. **EMBO reports**, v. 10, n. 9, p. 963-964, 2009.
- GOLAN, D. E. *et al.* **Princípios de farmacologia**: a base fisiopatológica da farmacoterapia. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.
- GOMES, M. P. V; DEITCHER, S. R. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy: a clinical review. **Archives of internal medicine**, v. 164, n. 18, p. 1965-1976, 2004.
- GOODENOUGH, D. A.; PAUL, D. L. Gap junctions. **Cold Spring Harbor perspectives in biology**, v. 1, n. 1, p. a002576, 2009.
- GOODWIN, G.; MCMAHON, S. B. The physiological function of different voltage-gated sodium channels in pain. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 22, n. 5, p. 263-274, 2021.
- GRANDI, G. *et al.* Combined hormonal contraceptive use and risk of breast cancer in a population of women with a family history. **Clinical breast cancer**, v. 18, n. 1, p. 15-24, 2018.
- GREENWOOD, I. A. Trying to keep calm in troubled times: The role of K channels in uterine physiology. **Current Opinion in Physiology**, v. 13, p. 1-5, 2020.
- GREENWOOD, I. A.; TRIBE, R. M. K_v7 and K_v11 channels in myometrial regulation. **Experimental Physiology**, v. 99, n. 3, p. 503-509, 2014.
- GUÉGUINOU, M. *et al.* KCa and Ca^{2+} channels: the complex thought. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research**, v. 1843, n. 10, p. 2322-2333, 2014.
- GUIMARÃES, I.; PÓVOA, A. M. Primary dysmenorrhea: assessment and treatment. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 42, p. 501-507, 2020.
- GULMEZ, S. E.; GURDAL, H.; TULUNAY, F. C.. Airway smooth muscle relaxations induced by dipyrone. **Pharmacology**, v. 78, n. 4, p. 202-208, 2006.
- HACKER, N. F.; GAMBONE, J. C.; HOBEL, C. J. **Hacker & Moore's essentials of obstetrics and gynecology**. Elsevier Health Sciences, 2015.
- HADJI, P.; COLLI, E.; REGIDOR, P.-A. Bone health in estrogen-free contraception. **Osteoporosis International**, v. 30, n. 12, p. 2391-2400, 2019.
- HADJOU, O. K. *et al.* Prevalence of dysmenorrhea in adolescents in France: Results of a large cross-sectional study. **Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction**, v. 51, n. 3, p. 102302, 2022.

HALL, J. E.; HALL, M. E. **Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology**. Elsevier Health Sciences, 2020.

HARDEN, T. K. *et al.* Mechanism of activation and inactivation of G_q/phospholipase C- β signaling nodes. **Chemical reviews**, v. 111, n. 10, p. 6120-6129, 2011.

HARTZELL, C.; PUTZIER, I.; ARREOLA, J. Calcium-activated chloride channels. **Annu. Rev. Physiol.**, v. 67, p. 719-758, 2005.

HASHITANI, H.; LANG, R. J. **Smooth Muscle Spontaneous Activity**. Springer Singapore, 2019.

HE, R. *et al.* New insights into interactions of presynaptic Calcium Channel subtypes and SNARE proteins in neurotransmitter release. **Frontiers in molecular neuroscience**, v. 11, p. 213, 2018.

HELGUERA, G. *et al.* Tissue-specific regulation of Ca²⁺ channel protein expression by sex hormones. **Biochimica et Biophysica Acta -General Subjects**, v. 1569, n. 1-3, p. 59-66, 2002.

HONG, S. H. *et al.* Regulation of myometrial contraction by ATP-sensitive potassium (KATP) channel via activation of SUR2B and Kir 6.2 in mouse. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 78, n. 7, p. 1153-1159, 2016.

HU, Z. *et al.* Prevalence and risk factors associated with primary dysmenorrhea among Chinese female university students: a cross-sectional study. **Journal of pediatric and adolescent gynecology**, v. 33, n. 1, p. 15-22, 2020.

HUC, S. *et al.* Regulation of T-type calcium channels: signalling pathways and functional implications. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research**, v. 1793, n. 6, p. 947-952, 2009.

HYUGA, S. *et al.* Functional comparison of anoctamin 1 antagonists on human uterine smooth muscle contractility and excitability. **Journal of Smooth Muscle Research**, v. 54, p. 28-42, 2018.

IACOVIDES, S.; AVIDON, I.; BAKER, F. C. What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review. **Human reproduction update**, v. 21, n. 6, p. 762-778, 2015.

ITANI, R. *et al.* Primary dysmenorrhea: pathophysiology, diagnosis, and treatment updates. **Korean journal of family medicine**, v. 43, n. 2, p. 101, 2022.

JABBOUR, H. N. *et al.* Endocrine regulation of menstruation. **Endocrine reviews**, v. 27, n. 1, p. 17-46, 2006.

JAIN, V. *et al.* Uterine bleeding: how understanding endometrial physiology underpins menstrual health. **Nature reviews endocrinology**, v. 18, n. 5, p. 290-308, 2022.

JASIECKA, A.; MASLANKA, T.; JAROSZEWSKI, J. J. Pharmacological characteristics of metamizole. **Polish journal of veterinary sciences**, v. 17, n. 1, 2014.

JENSEN, D. V.; ANDERSEN, K. B.; WAGNER, G. Prostaglandins in the menstrual cycle of women. A review. **Danish medical bulletin**, v. 34, n. 3, p. 178-182, 1987.

JEPPS, T. A.; OLESEN, S. P.; GREENWOOD, I. A. One man's side effect is another man's therapeutic opportunity: targeting Kv7 channels in smooth muscle disorders. **British journal of pharmacology**, v. 168, n. 1, p. 19-27, 2013.

JIANG, D.; ZHANG, J.; XIA, Z. Structural advances in voltage-gated sodium channels. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, p. 908867, 2022.

JONES, K. *et al.* Electrophysiological characterization and functional importance of calcium-activated chloride channel in rat uterine myocytes. **Pflügers Archiv**, v. 448, p. 36-43, 2004.

JU, Z. *et al.* Recent development on COX-2 inhibitors as promising anti-inflammatory agents: The past 10 years. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 12, n. 6, p. 2790-2807, 2022.

JUNQUEIRA, L. C. U.; CARNEIRO, J. **Histologia Básica: Texto e Atlas**. 14. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan LTDA, 2023.

KAGAMI, K. *et al.* A novel third mesh-like myometrial layer connects the longitudinal and circular muscle fibers-A potential stratum to coordinate uterine contractions. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 8274, 2020.

KANG, Y.; WU, J. X.; CHEN, L. Structure of voltage-modulated sodium-selective NALCN-FAM155A channel complex. **Nature Communications**, v. 11, n. 1, p. 6199, 2020.

KAO, C. Y. Electrophysiological properties of uterine smooth muscle. *In*: WYNN, R. M.; JOLLIE, W. P. **Biology of the Uterus**. 1. ed. Nova York: Springer US, 1989. p. 403-454.

KAROUT, S. *et al.* Prevalence, risk factors, and management practices of primary dysmenorrhea among young females. **BMC women's health**, v. 21, p. 1-14, 2021.

KAYISLI, U. A.; GUZELOGLU-KAYISLI, O.; ARICI, A. Endocrine-immune interactions in human endometrium. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1034, n. 1, p. 50-63, 2004.

KHALIL, H. The efficacy of nifedipine for dysmenorrhea. **Australian Pharmacist**, v. 41, n. 2, p. 66-67, 2022.

KHAN, R. N. *et al.* Potassium channels in the human myometrium. **Experimental physiology**, v. 86, n. 2, p. 255-264, 2001.

KIM, J. M. *et al.* Role of potassium channels in female reproductive system. **Obstetrics & gynecology science**, v. 63, n. 5, p. 565, 2020.

KIRSCHSTEIN, T. *et al.* High K⁺-induced contraction requires depolarization-induced Ca²⁺ release from internal stores in rat gut smooth muscle. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 30, n. 8, p. 1123-1131, 2009.

KITAZAWA, T. *et al.* Muscarinic receptor subtypes involved in carbachol-induced contraction of mouse uterine smooth muscle. **Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology**, v. 377, p. 503-513, 2008.

KOEPPEN, B. M.; STANTON, B. A. **Berne and Levy: Physiology**. 7. ed. Amsterdã: Elsevier, 2018.

KSCHONSAK, M. *et al.* Structure of the human sodium leak channel NALCN. **Nature**, v. 587, n. 7833, p. 313-318, 2020.

KUANG, Q.; PURHONEN, P.; HEBERT, H. Structure of potassium channels. **Cellular and molecular life sciences**, v. 72, p. 3677-3693, 2015.

KUBO, Y. *et al.* Nomenclature and molecular relationships of inwardly rectifying potassium channels. **Pharmacological reviews**, v. 57, n. 4, p. 509-526, 2005.

KWONG, K.; CARR, M. J. Voltage-gated sodium channels. **Current opinion in pharmacology**, v. 22, p. 131-139, 2015.

LAMONT, C. D.; JØRGENSEN, J. S.; LAMONT, R. F. The safety of tocolytics used for the inhibition of preterm labour. **Expert opinion on drug safety**, v. 15, n. 9, p. 1163-1173, 2016.

LAMPE, P. D.; LAIRD, D. W. Recent advances in connexin gap junction biology. **Faculty Reviews**, v. 11, 2022.

LEBLANC, N. *et al.* Regulation of calcium-activated chloride channels in smooth muscle cells: a complex picture is emerging. **Canadian journal of physiology and pharmacology**, v. 83, n. 7, p. 541-556, 2005.

LEE, S. E.; AHN, D. S.; LEE, Y. H. Role of T-type Ca²⁺ channels in the spontaneous phasic contraction of pregnant rat uterine smooth muscle. **The Korean journal of physiology & pharmacology**, v. 13, n. 3, p. 241, 2009.

LEIBER, D.; MARC, S.; HARBON, S. Pharmacological evidence for distinct muscarinic receptor subtypes coupled to the inhibition of adenylate cyclase and to the increased generation of inositol phosphates in the guinea pig myometrium. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 252, n. 2, p. 800-809, 1990.

LENG, G. *et al.* 60 Years Of Neuroendocrinology: The posterior pituitary, from Geoffrey Harris to our present understanding. **Journal of Endocrinology**, v. 226, n. 2, p. T173-T185, 2015.

MENDIRATTA, V.; LENTZ, G. M. Primary and Secondary Dysmenorrhea, Premenstrual Syndrome, and Premenstrual Dysphoric Disorder. *In*: LOBO, R. A. *et al.*, **Comprehensive gynecology**. 7. ed. Filadelfia: Elsevier, 2017, p. 815–28.

LEWIS, C. A. *et al.* Effects of hormonal contraceptives on mood: a focus on emotion recognition and reactivity, reward processing, and stress response. **Current psychiatry reports**, v. 21, p. 1-15, 2019.

LIAO, H.; CARPENTER, G. Phospholipase C. *In*: BRADSHAW, R. A.; DENNIS, R. A. 2. ed. **Handbook of Cell Signaling**. Cambridge: Academic Press, 2010. p. 887-891.

LIDEGAARD, Ø. *et al.* Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. **Bmj**, v. 339, 2009.

LIEDMAN, R. *et al.* Endometrial expression of vasopressin, oxytocin and their receptors in patients with primary dysmenorrhoea and healthy volunteers at ovulation. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 137, n. 2, p. 189-192, 2008.

LIEDMAN, R. *et al.* Intrauterine pressure, ischemia markers, and experienced pain during administration of a vasopressin V_{1a} receptor antagonist in spontaneous and vasopressin-induced dysmenorrhea. **Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica**, v. 85, n. 2, p. 207-211, 2006.

LIN, C. Y. *et al.* L-type calcium channels are involved in mediating the anti-inflammatory effects of magnesium sulphate. **British journal of anaesthesia**, v. 104, n. 1, p. 44-51, 2010.

LIU, Y.; WANG, J.; ZHANG, X. An update on the multifaceted role of NF-kappaB in endometriosis. **International journal of biological sciences**, v. 18, n. 11, p. 4400, 2022.

LOLAIT, S. J. *et al.* Extrapituitary expression of the rat V_{1b} vasopressin receptor gene. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 92, n. 15, p. 6783-6787, 1995.

LORCA, R. A.; PRABAGARAN, M.; ENGLAND, S. K. Functional insights into modulation of BK_{Ca} channel activity to alter myometrial contractility. **Frontiers in physiology**, v. 5, p. 100425, 2014.

LU, B. *et al.* Extracellular calcium controls background current and neuronal excitability via an UNC79-UNC80-NALCN cation channel complex. **Neuron**, v. 68, n. 3, p. 488-499, 2010.

LU, B. *et al.* Peptide neurotransmitters activate a cation channel complex of NALCN and UNC-80. **Nature**, v. 457, n. 7230, p. 741-744, 2009.

LU, B. *et al.* The neuronal channel NALCN contributes resting sodium permeability and is required for normal respiratory rhythm. **Cell**, v. 129, n. 2, p. 371-383, 2007.

LU, T. Z.; FENG, Z. P. NALCN: a regulator of pacemaker activity. **Molecular neurobiology**, v. 45, p. 415-423, 2012.

LUCAS, K. A. *et al.* Guanylyl cyclases and signaling by cyclic GMP. **Pharmacological reviews**, v. 52, n. 3, p. 375-414, 2000.

LUO, Y. *et al.* Roles of nitric oxide in the regulation of reproduction: a review. **Frontiers in Endocrinology**, v. 12, p. 752410, 2021.

LUTTON, E. J. *et al.* Identification of uterine pacemaker regions at the myometrial-placental interface in the rat. **The Journal of Physiology**, v. 596, n. 14, p. 2841-2852, 2018.

MACÊDO, C. A. F. *et al.* *Lippia origanoides* essential oil induces tocolytic effect in virgin rat uterus and inhibits writhing in a dysmenorrhea mouse model. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 290, p. 115099, 2022.

MACINTYRE, D. A.; CHAN, E.; SMITH, R. Myometrial activation-coordination, connectivity and contractility. **Fetal and Maternal Medicine Review**, v. 18, n. 4, p. 333-356, 2007.

MAGGI, M. *et al.* Human myometrium during pregnancy contains and responds to VI vasopressin receptors as well as oxytocin receptors. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 70, n. 4, p. 1142-1154, 1990.

MAIONE, S. *et al.* Effects of metabolites of the analgesic agent dipyrone (metamizol) on rostral ventromedial medulla cell activity in mice. **European Journal of Pharmacology**, v. 748, p. 115-122, 2015.

MALIK, M.; ROH, M.; ENGLAND, S. K. Uterine contractions in rodent models and humans. **Acta Physiologica**, v. 231, n. 4, p. e13607, 2021.

MAMMO, M.; ALEMAYEHU, M.; AMBAW, G. Prevalence of primary dysmenorrhea, its intensity and associated factors among female students at high schools of wolaita zone, Southern Ethiopia: cross-sectional study design. **International Journal of Women's Health**, p. 1569-1577, 2022.

MATHAROO-BALL, B. *et al.* Down-regulation of the α - and β -subunits of the calcium-activated potassium channel in human myometrium with parturition. **Biology of reproduction**, v. 68, n. 6, p. 2135-2141, 2003.

MATSUI, M. *et al.* Mice lacking M₂ and M₃ muscarinic acetylcholine receptors are devoid of cholinergic smooth muscle contractions but still viable. **Journal of Neuroscience**, v. 22, n. 24, p. 10627-10632, 2002.

MAYBIN, J. A.; CRITCHLEY, H. O. D.; JABBOUR, H. N. Inflammatory pathways in endometrial disorders. **Molecular and cellular endocrinology**, v. 335, n. 1, p. 42-51, 2011.

MAYNARD, R. L.; DOWNES, N. **Anatomy and histology of the laboratory rat in toxicology and biomedical research**. Academic Press, 2019.

McCALLUM, L. A.; GREENWOOD, I. A.; TRIBE, R. M. Expression and function of K v 7 channels in murine myometrium throughout oestrous cycle. **Pflügers Archiv-European Journal of Physiology**, v. 457, p. 1111-1120, 2009.

McFADZEAN, I.; GIBSON, A. The developing relationship between receptor-operated and store-operated calcium channels in smooth muscle. **British journal of pharmacology**, v. 135, n. 1, p. 1-13, 2002.

MCKENNA, K. A.; FOGLEMAN, C. D. Dysmenorrhea. **American family physician**, v. 104, n. 2, p. 164-170, 2021.

MENDES, R. T. *et al.* Selective inhibition of cyclooxygenase-2: risks and benefits. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 52, p. 774-782, 2012.

MEREDITH, A. L. *et al.* BK calcium-activated potassium channels regulate circadian behavioral rhythms and pacemaker output. **Nature neuroscience**, v. 9, n. 8, p. 1041-1049, 2006.

MEŞE, G.; RICHARD, G.; WHITE, T. W. Gap junctions: basic structure and function. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 127, n. 11, p. 2516-2524, 2007.

MESIANO, S.; WELSH, T. N. Steroid hormone control of myometrial contractility and parturition. **Seminars in cell & developmental biology**, v. 18, p. 321-331, 2007.

MILLIGAN, A. L.; SZABO-PARDI, T. A.; BURTON, M. D. Cannabinoid receptor type 1 and its role as an analgesic: an opioid alternative?. **Journal of dual diagnosis**, v. 16, n. 1, p. 106-119, 2020.

MITCHELL, J. A.; WARNER, T. D. COX isoforms in the cardiovascular system: understanding the activities of non-steroidal anti-inflammatory drugs. **Nature reviews Drug discovery**, v. 5, n. 1, p. 75-86, 2006.

MODZELEWSKA, B. *et al.* Involvement of K_{ATP} Channels in Nitric Oxide-Induced Inhibition of Spontaneous Contractile Activity of the Nonpregnant Human Myometrium. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 253, n. 3, p. 653-657, 1998.

MOORE, K. L.; DALLEY, A. F.; AGUR, A. M. R. **Anatomia Orientada para Clínica**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan LTDA, 2021.

MORGAN, P. J.; KUNG, R.; TARSHIS, J. Nitroglycerin as a uterine relaxant: a systematic review. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada**, v. 24, n. 5, p. 403-409, 2002.

MOURÃO, M. R. N. *et al.* Carvacrol-Loaded Nanoemulsion Promotes Tocolytic and Anti-Dysmenorrhea Effects in Rodents. **Pharmacology**, p. 1-6, 2023.

- MOYA, R. A. *et al.* Transdermal glyceryl trinitrate in the management of primary dysmenorrhea. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 69, n. 2, p. 113-118, 2000.
- MURTHY, K. S. Signaling for contraction and relaxation in smooth muscle of the gut. **Annu. Rev. Physiol.**, v. 68, p. 345-374, 2006.
- NADEEM, L. *et al.* Progesterone via its type-A receptor promotes myometrial gap junction coupling. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 13357, 2017.
- NAKAJIMA, A. Action potential of human myometrial fibers. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 111, n. 2, p. 266-269, 1971.
- NEWTON, A. C. Protein kinase C: structure, function, and regulation. **Journal of biological chemistry**, v. 270, n. 48, p. 28495-28498, 1995.
- NIELSEN, M. S. *et al.* Gap junctions. **Comprehensive Physiology**, v. 2, n. 3, 2012.
- OKAMOTO, H. *et al.* Phospholipase C involvement in activation of the muscarinic receptor-operated cationic current in guinea pig ileal smooth muscle cells. **Journal of pharmacological sciences**, v. 95, n. 2, p. 203-213, 2004.
- OLADOSU, F. A.; TU, F. F.; HELLMAN, K. M. Nonsteroidal antiinflammatory drug resistance in dysmenorrhea: epidemiology, causes, and treatment. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 218, n. 4, p. 390-400, 2018.
- ORFALI, R.; ALBANYAN, N. Ca²⁺-Sensitive potassium channels. **Molecules**, v. 28, n. 2, p. 885, 2023.
- ORTIZ, M. I. *et al.* Patterns of prescription and self-medication for treating primary dysmenorrhea in a Mexican population. **Proceedings Western Pharmacology Society**. v. 50, p. 165-167, 2007.
- ORTIZ, M. I. *et al.* Prevalence and impact of primary dysmenorrhea among Mexican high school students. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 107, n. 3, p. 240-243, 2009.
- PANG, C. *et al.* TMEM16A/B associated CaCC: structural and functional insights. **Protein and peptide letters**, v. 21, n. 1, p. 94-99, 2014.
- PANG, Y.; THOMAS, P. Involvement of sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase (SERCA) in mPR α (PAQR7)-mediated progesterone induction of vascular smooth muscle relaxation. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 320, n. 3, p. 453-E466, 2021.
- PAPKA, R. E. *et al.* Cholinergic neurons of the pelvic autonomic ganglia and uterus of the female rat: distribution of axons and presence of muscarinic receptors. **Cell and tissue research**, v. 296, p. 293-305, 1999.

PARKINGTON, H. C., *et al.* Contractile activity, membrane potential, and cytoplasmic calcium in human uterine smooth muscle in the third trimester of pregnancy and during labor. **American journal of obstetrics and gynecology**, n. 181, v.6, p. 1445-1451, 1999.

PARKINGTON, H. C.; COLEMAN, H. A. Ionic mechanisms underlying action potentials in myometrium. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 15, n. 9, p. 657-665, 1988.

PAWLINA, W. **Ross Histologia: Texto e Atlas**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan LTDA, 2021.

PEHLIVANOĞLU, B.; BAYRAK, S.; DOĞAN, M. A close look at the contraction and relaxation of the myometrium; the role of calcium. **Journal of the Turkish German Gynecological Association**, v. 14, n. 4, p. 230, 2013.

PENNEFATHER, J. N.; GILLMAN, T. A.; MITCHELSON, F. Muscarinic receptors in rat uterus. **European journal of pharmacology**, v. 262, n. 3, p. 297-300, 1994.

PFEIFER, S. *et al.* Combined hormonal contraception and the risk of venous thromboembolism: a guideline. **Fertility and sterility**, v. 107, n. 1, p. 43-51, 2017.

PHANEUF, S. *et al.* Oxytocin-stimulated phosphoinositide hydrolysis in human myometrial cells: involvement of pertussis toxin-sensitive and-insensitive G-proteins. **Journal of Endocrinology**, v. 136, n. 3, p. 497-NP, 1993.

PICOLLO, A.; MALVEZZI, M.; ACCARDI, A. TMEM16 proteins: unknown structure and confusing functions. **Journal of molecular biology**, v. 427, n. 1, p. 94-105, 2015.

PIERZYNSKI, P. Oxytocin and vasopressin V_{1A} receptors as new therapeutic targets in assisted reproduction. **Reproductive biomedicine online**, v. 22, n. 1, p. 9-16, 2011.

PONCE-MONTER, H. A. *et al.* Prevalence, impact and treatment of primary dysmenorrhea in workers of an Academic and Research Institute. **Breast**, v. 48, p. 57.8, 2013.

PROCTOR, M. L.; FARQUHAR, C. M. Dysmenorrhoea. **BMJ clinical evidence**, v. 2007, p. 1-25, 2007.

PROCTOR, M. L.; ROBERTS, H.; FARQUAR, C. M. Combined oral contraceptive pill (OCP) as treatment for primary dysmenorrhea. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 4, p. CD 002120, 2001.

RAFIKOV, R. *et al.* eNOS activation and NO function: structural motifs responsible for the posttranslational control of endothelial nitric oxide synthase activity. **The Journal of endocrinology**, v. 210, n. 3, p. 271, 2011.

RANDIVE, N.; LANGFORD, R. M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *In*: EVERS, A. S. *et al.* **Anesthetic Pharmacology: Basic Principles and Clinical Practice**. 2. ed. São Francisco: Cambridge University Press, 2011. p. 548-562.

REÍ, O. Transdermal nitroglycerine in the management of pain associated with primary dysmenorrhoea: a multinational pilot study. **Journal of International Medical Research**, v. 25, n. 1, p. 41-44, 1997.

REEVES, K. C. *et al.* Opioid receptor-mediated regulation of neurotransmission in the brain. **Frontiers in Molecular Neuroscience**, v. 15, p. 919773, 2022.

REINL, E. L. *et al.* Na⁺-leak channel, non-selective (NALCN) regulates myometrial excitability and facilitates successful parturition. **Cellular Physiology and Biochemistry**, v. 48, n. 2, p. 503-515, 2018.

REINL, E. L. *et al.* Sodium leak channel, non-selective contributes to the leak current in human myometrial smooth muscle cells from pregnant women. **MHR: Basic science of reproductive medicine**, v. 21, n. 10, p. 816-824, 2015.

REMBOLD, C. M. Electromechanical and pharmacomechanical coupling. *In*: BARANY, M. **Biochemistry of smooth muscle contraction**. 1.ed. Cambridge: Academic Press, 1996, p. 227-239.

RITTER, J. M. *et al.* **Rang & Dale's pharmacology**. 9. ed. New York: Elsevier Health Sciences, 2011.

RUDY, B. *et al.* Voltage gated potassium channels: Structure and function of Kv1 to Kv9 subfamilies. **Encyclopedia of neuroscience**, p. 397-425, 2009.

RUIZ, M. L.; KRAUS, R. L. Voltage-gated sodium channels: structure, function, pharmacology, and clinical indications. **Journal of medicinal chemistry**, v. 58, n. 18, p. 7093-7118, 2015.

RUSSELL, J. A.; DOUGLAS, A. J. Oxytocin. *In*: HENRY, H. L.; NORMAN, A. W. **Encyclopedia of Hormones**. 1.ed. Cambridge: Academic Press, 2003, p. 110–122.

SANBORN, B. M. Relationship of ion channel activity to control of myometrial calcium. **The Journal of the Society for Gynecologic Investigation: JSGI**, v. 7, p. 4-11, 2000.

SANTOS, G. G. *et al.* CB1 receptor-dependent desensitisation of TRPV1 channels contributes to the analgesic effect of dipyrone in sensitised primary sensory neurons. **British Journal of Pharmacology**, v. 177, n. 20, p. 4615-4626, 2020b.

SANTOS, G. G. *et al.* Dipyrone is locally hydrolyzed to 4-methylaminoantipyrine and its antihyperalgesic effect depends on CB₂ and kappa-opioid receptors activation. **European journal of pharmacology**, v. 874, p. 173005, 2020a.

- SATO, Y. *et al.* Sympathetic and parasympathetic regulation of the uterine blood flow and contraction in the rat. **Journal of the autonomic nervous system**, v. 59, n. 3, p. 151-158, 1996.
- SCHAFFER, S. W. *et al.* **T-type calcium channels in basic and clinical science**. Springer: Vienna, 2015.
- SEDA, M. *et al.* Functional and molecular characterization of voltage-gated sodium channels in uteri from nonpregnant rats. **Biology of reproduction**, v. 77, n. 5, p. 855-863, 2007.
- SEIFERT, B. *et al.* Magnesium--a new therapeutic alternative in primary dysmenorrhea. **Zentralblatt fur Gynakologie**, v. 111, n. 11, p. 755-760, 1989.
- SENATORE, A. *et al.* NALCN ion channels have alternative selectivity filters resembling calcium channels or sodium channels. **PLoS One**, v. 8, n. 1, p. e55088, 2013.
- SEOW, C. Y. **An introduction to smooth muscle mechanics**. 2. ed. New castle: Cambridge Scholars Publishing, 2020.
- SHELDON, R. E. **The role of gap junctions in the excitability of the myometrial smooth muscle network**. Tese (Doutorado em Biologia matemática e físico-bioquímica), Universidade de Warwick, Inglaterra, 2014.
- SHI, J. H. *et al.* Expression of potassium channels in uterine smooth muscle cells from patients with adenomyosis. *Chinese medical journal*, v. 129, n. 02, p. 200-205, 2016.
- SHIELDS, J.; KHO, M. D. K. Diagnosis and Management of Primary Dysmenorrhea. **Contemporary Ob/Gyn**, v. 66, n. 5, p. 24-29, 2021.
- SHIMANO, M. *et al.* Activation of Ca^{2+} -activated K^{+} channels in human myometrium by nitric oxide. **Gynecologic and obstetric investigation**, v. 49, n. 4, p. 249-254, 2000.
- SHMYGOL, A. *et al.* Control of uterine Ca^{2+} by membrane voltage: toward understanding the excitation–contraction coupling in human myometrium. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1101, n. 1, p. 97-109, 2007.
- SILVERTHORN, D. U. **Fisiologia humana: uma abordagem integrada**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed editora, 2017.
- SIMA, R. M. *et al.* The prevalence, management and impact of dysmenorrhea on medical students' lives—A multicenter study. **Healthcare**. v. 10, n. 1, p. 157, 2022.
- SMITH, R. C. *et al.* The role of voltage-gated potassium channels in the regulation of mouse uterine contractility. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v. 5, n. 1, p. 1-12, 2007.

SOMLYO, A. P. *et al.* Pharmacomechanical coupling: the role of calcium, G-proteins, kinases and phosphatases. **Reviews of Physiology Biochemistry and Pharmacology**, v. 134, p. 201-234, 1999.

SOMLYO, A. V.; SIEGMAN, M. J. Smooth muscle myocyte ultrastructure and contractility. *In*: HILL, J. A.; OLSON, E. N. **Muscle**. 2. ed. Cambridge: Academic Press, 2012. p. 1117-1132.

SONG, M. *et al.* Remodeling of Kv4. 3 potassium channel gene expression under the control of sex hormones. **Journal of Biological Chemistry**, v. 276, n. 34, p. 31883-31890, 2001.

STANDRING, S. **Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice**. 42. ed. Amsterdã: Elsevier, 2021.

STEGEMAN, B. H. *et al.* Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. **Bmj**, v. 347, 2013.

STEIN, C. Opioid receptors. **Annual review of medicine**, v. 67, p. 433-451, 2016.

STEVENSON, H, *et al.* Kisspeptin-neuron control of LH pulsatility and ovulation. **Frontiers in Endocrinology**, v. 13, p. 2959, 2022.

SUGUMAR, R. *et al.* Comparison of the pattern, efficacy, and tolerability of self-medicated drugs in primary dysmenorrhea: A questionnaire based survey. **Indian journal of pharmacology**, v. 45, n. 2, p. 180-183, 2013.

SWAAB, D. F., LUCASSEN, P. J. Hypothalamo-neurohypophysial System. *In*: BINDER, M. D.; HIROKAWA, N.; WINDHORST, U. **Encyclopedia of Neuroscience**. 1. ed. Berlin: Springer, p. 1888-1892.

SWAYNE, L. A. *et al.* The NALCN ion channel is activated by M3 muscarinic receptors in a pancreatic β -cell line. **EMBO reports**, v. 10, n. 8, p. 873-880, 2009.

TANAKA, H. *et al.* Smooth muscle myosin phosphorylated at single head shows sustained mechanical activity. **Journal of Biological Chemistry**, v. 283, n. 23, p. 15611-15618, 2008.

TANOS, V. *et al.* New insights into the neural network of the nonpregnant uterus. **Advances in Clinical and Experimental Medicine**, v. 31, n. 10, p. 1153-1162, 2022.

TAYLOR, S. J. *et al.* Activation of the $\beta 1$ isozyme of phospholipase C by α subunits of the G_q class of G proteins. **Nature**, v. 350, n. 6318, p. 516-518, 1991.

TERAMOTO, N. Physiological roles of ATP-sensitive K^+ channels in smooth muscle. **The Journal of physiology**, v. 572, n. 3, p. 617-624, 2006.

THOMAS, P. Membrane progesterone receptors (mPRs, PAQRs): review of structural and signaling characteristics. **Cells**, v. 11, n. 11, p. 1785, 2022.

TRYBUS, K. M. Myosin Regulation and Assembly. *In*: BARANY, M. **Biochemistry of smooth muscle contraction**. 1.ed. Cambridge: Academic Press, 1996, p. 37-46.

TSYMBALYUK, O. V.; VADZYUK, O. B. Involvement of K_{ATP}-channels of plasma and mitochondrial membranes in maintaining the contractive function of myometrium of nonpregnant rat uterus. **Studia Biologica**, v. 14, n. 2, p. 3-16, 2020.

TU, F.; HELLMAN, K. Primary dysmenorrhea: diagnosis and therapy. **Obstetrics & Gynecology**, v. 137, n. 4, p. 752, 2021.

UHLÉN, M. *et al.* Tissue-based map of the human proteome. **Science**, v. 347, n. 6220, p. 1260419, 2015.

ULLAH, A. *et al.* Prevalence of dysmenorrhea and determinants of pain intensity among university-age women. **Pain Medicine**, v. 22, n. 12, p. 2851-2862, 2021.

ULMSTEN, U. Calcium blockade as a rapid pharmacological test to evaluate primary dysmenorrhea. **Gynecologic and obstetric investigation**, v. 20, n. 2, p. 78-83, 1985.

ULMSTEN, U.; ANDERSSON, K. E.; FORMAN, A. Relaxing effects of Nifedipine on the nonpregnant human uterus *in vitro* and *in vivo*. **Obstetrics and Gynecology**, v. 52, n. 4, p. 436-441, 1978.

VADZYUK, O. B.; PETUKHOV, D. M. ATP-sensitive potassium channels in uterine function. *In*: KUME, H. **Potassium Channels in Health and Disease**. 1. ed. Nova York: Nova Science Publishers, 2017. p. 121-160.

VLACHOU, E. *et al.* Prevalence, wellbeing, and symptoms of dysmenorrhea among university nursing students in Greece. **Diseases**, v. 7, n. 1, p. 5, 2019.

WALTER, S. L.; JEVE, Y. Primary dysmenorrhoea: a review of the current evidence. **Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine**, 2023.

WANG, H.; REN, D. UNC80 functions as a scaffold for Src kinases in NALCN channel function. **Channels**, v. 3, n. 3, p. 161-163, 2009.

WATTERS, M.; MARTÍNEZ-AGUILAR, R.; MAYBIN, J. A. The Menstrual Endometrium: From Physiology to Future Treatments. **Frontiers in Reproductive Health**, v. 3, p. 115, 2022.

WEBB, R. Clinton. Smooth muscle contraction and relaxation. **Advances in physiology education**, v. 27, n. 4, p. 201-206, 2003.

WILKINSON, M.; IMRAN, S. A. **Clinical Neuroendocrinology: An Introduction**. Cambridge University Press, 2019.

WILLECKE, K. *et al.* Structural and functional diversity of connexin genes in the mouse and human genome. **Biological Chemistry**, Vol. 383, p. 725-737, 2002.

WILSON, R. A.; MESIANO, S. A. Progesterone signaling in myometrial cells: role in human pregnancy and parturition. **Current Opinion in Physiology**, v. 13, p. 117-122, 2020.

WIRTH, A; OFFERMANN, S. G-Protein-Coupled Receptors in Smooth Muscle. *In*: HILL, J. A.; OLSON, E. N. **Muscle**. 2. ed. Cambridge: Academic Press, 2012, p. 1145-1153.

WONG, C. L. *et al.* Oral contraceptive pill as treatment for primary dysmenorrhoea. **Cochrane database of systematic reviews**, n. 2, 2009.

WRAY, S. *et al.* Calcium signaling and uterine contractility. **The Journal of the Society for Gynecologic Investigation: JSGI**, v. 10, n. 5, p. 252-264, 2003.

WRAY, S. *et al.* Progress in understanding electro-mechanical signalling in the myometrium. **Acta Physiologica**, v. 213, n. 2, p. 417-431, 2015.

WRAY, S.; ARROWSMITH, S. Uterine excitability and ion channels and their changes with gestation and hormonal environment. **Annual review of physiology**, v. 83, p. 331-357, 2021.

WRAY, S.; PRENDERGAST, C. The myometrium: from excitation to contractions and labour. *In*: HASHITANI, H. LANG, R. J. **Smooth Muscle Spontaneous Activity: Physiological and Pathological Modulation**. 1. ed. Singapura: Springer, 2019, p. 233-263.

WU, L. *et al.* Different mechanisms underlying the stimulation of K_{Ca} channels by nitric oxide and carbon monoxide. **The Journal of clinical investigation**, v. 110, n. 5, p. 691-700, 2002.

XU, X. *et al.* Cyclooxygenase-2 regulated by the nuclear factor- κ B pathway plays an important role in endometrial breakdown in a female mouse menstrual-like model. **Endocrinology**, v. 154, n. 8, p. 2900-2911, 2013.

ZAHRADNIK, H. P.; BECK, A. H.; GROTH, K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hormonal contraceptives for pain relief from dysmenorrhea: a review. **Contraception**, v. 81, n. 3, p. 185-196, 2010.

ZAMPONI, G. W. Targeting voltage-gated calcium channels in neurological and psychiatric diseases. **Nature reviews Drug discovery**, v. 15, n. 1, p. 19-34, 2016.

ZAMPONI, G. W.; WEISS, N. **Voltage-Gated Calcium Channels**. 1. ed. Switzerland: Springer Cham, 2022.

ZANGENEH, F. Z.; HANTOUSHZADEH, S. The physiological basis with uterine myometrium contractions from electro-mechanical/hormonal myofibril function to the term and preterm labor. **Heliyon**, v. 9, p. 1-22, 2023.

ZANNONI, L. *et al.* Dysmenorrhea, absenteeism from school, and symptoms suspicious for endometriosis in adolescents. **Journal of pediatric and adolescent gynecology**, v. 27, n. 5, p. 258-265, 2014.

ZARGHI, A.; ARFAEI, S. Selective COX-2 inhibitors: a review of their structure-activity relationships. **Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR**, v. 10, n. 4, p. 655, 2011.

ZDROJKOWSKI, L. *et al.* The role of NF- κ B in endometrial diseases in humans and animals: A review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 3, p. 2901, 2023.

ZHANG, J. *et al.* Structural basis of human Slo2.2 channel gating and modulation. **Cell reports**, v. 42, n. 8, 2023.