



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

CRISTIAN DOS SANTOS PEREIRA

**ANÁLISE BIBLIOMÉTRICA DAS 100 PRODUÇÕES  
CIENTÍFICAS MAIS CITADAS SOBRE AMITRIPTILINA**

Belém-PA

2022

CRISTIAN DOS SANTOS PEREIRA

**ANÁLISE BIBLIOMÉTRICA DAS 100 PRODUÇÕES  
CIENTÍFICAS MAIS CITADAS SOBRE AMITRIPTILINA**

Projeto de pesquisa apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Pará, como requisito final para a defesa de Mestrado.

Orientador: Prof. Dr. Rafael Rodrigues Lima.

Belém-PA

2022

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD  
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Pará  
Gerada automaticamente pelo módulo Ficat, mediante os dados fornecidos pelo(a)  
autor(a)**

---

D722a dos Santos Pereira, Cristian.  
ANÁLISE BIBLIOMÉTRICA DAS 100 PRODUÇÕES  
MAIS CITADAS SOBRE AMITRIPTILINA / Cristian dos  
Santos Pereira. — 2022.  
51 f.

Orientador(a): Prof. Dr. Rafael Rodrigues Lima  
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Pará,  
Instituto de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação  
em Ciências Farmacêuticas, Belém, 2022.

1. Amitriptilina. 2. efeito terapêutico. 3. ação  
farmacológica. 4. análise bibliométrica. I. Título.

CDD 615.4

---

CRISTIAN DOS SANTOS PEREIRA


## ANÁLISE BIBLIOMÉTRICA DAS 100 PRODUÇÕES CIENTÍFICAS MAIS CITADAS SOBRE AMITRIPTILINA

Projeto de pesquisa apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Pará, como requisito final para a defesa de Mestrado.

Orientador: Prof. Dr. Rafael Rodrigues Lima.

Aprovado em: 28 / 11 / 2022

Banca Examinadora




Prof. Dr. Rafael Rodrigues Lima  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ

---

Prof. Dr. Rafael Rodrigues Lima – Orientador

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS – UFPA\*



---

Prof. Dra. Sabrina de Carvalho Cartágenes

FACULDADE COSMOPOLITA



---

Prof. Dra. Luanna de Melo Pereira Fernandes

UNIVERSIDADE DO ESTADO DO PARÁ - UEPA

## RESUMO

A amitriptilina é um dos antidepressivos tricíclicos mais utilizados no mundo. Inicialmente, utilizada para a depressão, a amitriptilina passou a ser utilizada para outros tratamentos farmacológicos, como analgesia, distúrbios gastrointestinais, fibromialgia, dor neuropática, entre outros. Apesar disso, não há estudos na literatura que possam proporcionar uma visão ampla da possível motivação que levou a mudanças no cenário do uso dessa droga. A fim de mapear e evidenciar as informações acerca da amitriptilina, foi realizado a análise bibliométrica dos 100 estudos mais citados. Foi elaborada uma chave de busca e utilizando a Web of Science (all-databases) para a seleção dos artigos por ordem de citação, sem restrição de tempo e linguagem. As informações foram avaliadas por métricas como número de citações por ano, país dos autores correspondentes, palavras-chave, anos de publicação e resultados do estudo. Os resultados desta análise identificaram os 100 artigos mais que tinham amitriptilina como objeto de estudo. Além disso, os resultados demonstram que a partir de 1980 o uso deste medicamento para o tratamento de doenças que não a depressão tem diversificado, passando para o uso diversificado. A amitriptilina passou a ser usada para o tratamento de neuralgia pós-herpética, dor neuropática, fibrose primária, fibromialgia, além de outras doenças e condições.

**Palavras-chave:** Amitriptilina, efeito terapêutico, ação farmacológica, análise bibliométrica.

## ABSTRACT

Amitriptyline is one of the most commonly used tricyclic antidepressants in the world. Initially used for depression, amitriptyline started to be used for other pharmacological treatments, such as analgesia, gastrointestinal disorders, fibromyalgia, and neuropathic pain, among others. Despite this, there are no studies in the literature that can provide a broad view of the possible motivations that led to changes in the scenario of the use of this drug. In order to map and highlight the information about these changes, a bibliometric analysis of the 100 most cited studies on amitriptyline was carried out. A search key was created, and the Web of Science (all-databases) was used to select articles in order of citation, without restriction of time or language. Information was evaluated using metrics such as number of citations per year, country of corresponding authors, keywords, years of publication, and study results. The results of this analysis identified more than 100 articles that studied amitriptyline. In addition, the results demonstrate that from 1980 onwards, the use of this drug for the treatment of diseases other than depression has diversified, moving towards diversified use. Amitriptyline has come to be used for the treatment of postherpetic neuralgia, neuropathic pain, primary fibrosis, fibromyalgia, and other diseases and conditions.

**Keywords:** Amitriptyline, therapeutic effect, pharmacological action, bibliometric analysis.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fórmula da amitriptilina.....	11
Figura 2 - Fluxograma metodológico.....	19
Figura 3 - Distribuição mundial dos 100 artigos mais citados sobre amitriptilina.....	33
Figura 4 - Densidade e rede de visualização de coautoria de autores. Visualização de densidade: As cores indicam a densidade de citação dos autores, variando do azul (menor densidade) ao vermelho (maior densidade). O mapa é de visualização para todos os 494 autores, estes formaram 87 clusters.....	34
Figura 5 - Rede de palavras-chave. O nó representa a frequência de palavras-chave. Quanto mais espesso o link e quanto menor a distância entre os nós, maior a força relativa da relação.....	35
Figura 6 - Mapeamento do conhecimento dos artigos.....	37

## LISTA DE TABELAS E QUADROS

Quadro 1 - Chave de busca utilizada para a pesquisa na Web of Science.....	17
Tabela 1 - Os 100 artigos mais citados sobre amitriptilina.....	21
Tabela 2 - Período de publicação e tipos de estudo dos 100 artigos mais citados sobre amitriptilina.....	36



## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

WoS	Web of Science
URL	Uniform Resource Locator
UFPA	Universidade Federal do Pará
FDA	Food and Drug Administration
NPIQ	Neuropatias Periféricas Induzidas por Quimioterapias
ISRS	Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina
SII	Síndrome do Intestino Irritável
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
ADT	Antidepressivo tricíclico

## Sumário

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>10</b>
<b>1.1 Amitriptilina</b> .....	<b>10</b>
<b>1.2 Atuação clínica da amitriptilina</b> .....	<b>12</b>
1.2.1 FIBROMIALGIA .....	12
1.2.2 INSÔNIA .....	13
1.2.3 DOR NEUROPÁTICA .....	13
1.2.4 ENXAQUECA .....	14
1.2.5 ANALGESIA.....	15
1.2.6 DEPRESSÃO.....	15
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>16</b>
<b>2.1 Objetivo geral</b> .....	<b>16</b>
<b>2.2 Objetivos específicos</b> .....	<b>16</b>
<b>3 METODOLOGIA</b> .....	<b>17</b>
<b>3.1 Análise bibliométrica</b> .....	<b>17</b>
3.1.1 Dados e estratégia de busca .....	17
3.1.2 Critérios de elegibilidade.....	17
3.1.3 Extração de informações e dados referentes aos trabalhos selecionados	18
<b>4 RESULTADOS</b> .....	<b>20</b>
<b>4.1 Os 100 artigos mais citados</b> .....	<b>20</b>
<b>4.2 Mapa de distribuição dos 100 artigos mais citados</b> .....	<b>33</b>
<b>4.3 Rede de densidade e coautoria</b> .....	<b>33</b>
<b>4.4 Rede de palavras-chave</b> .....	<b>34</b>
<b>4.5 Ano de publicação e tipo de estudo</b> .....	<b>35</b>
<b>5 DISCUSSÃO</b> .....	<b>38</b>
<b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>40</b>
<b>7 REFERÊNCIAS</b>	

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Amitriptilina

Um grupo da principal categoria de medicamentos antidepressivos são os antidepressivos tricíclicos (ADTs), comumente prescritos para tratar o transtorno depressivo. Dentre os ADTs mais utilizados temos a amitriptilina, seguida da imipramina que são, aparentemente, os medicamentos mais prescritos para o tratamento de depressão quanto para outras indicações (FERNANDES *et al.*, 2006; MANOUSE *et al.*, 2020).

Entre os ADTs aprovados a amitriptilina foi uma das primeiras a ser comercializada (Figura 1), indicado para transtorno depressivo grave sob a marca Elavil® em 1961. Amitriptilina é um medicamento aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para tratar depressão em adultos. Este antidepressivo inibe a recaptação de norepinefrina e serotonina, assim como atua inibindo outros sistemas, tais como histaminérgico, muscarínico e vários outros receptores (LEUCHT *et al.*, 2012; PEREIRA *et al.*, 2018; MCCLURE *et al.*, 2021).

A FDA indica também em casos de ansiedade, insônia, transtorno de estresse pós-traumático, síndrome do intestino irritável, cistite intersticial (síndrome da dor na bexiga), neuralgia pós-herpética, sialorreia e profilaxia da enxaqueca (MOORE *et al.*, 2012; OBATA *et al.*, 2017; SCHNIDER *et al.*, 2019; THOUR *et al.*, 2019). Adicionalmente, a amitriptilina é um TCA muito utilizado para tratar dor neuropática crônica (dor devido a danos nos nervos) e fibromialgia, sendo também recomendado em muitas diretrizes (MOORE *et al.*, 2012; FARIAS *et al.*, 2020).

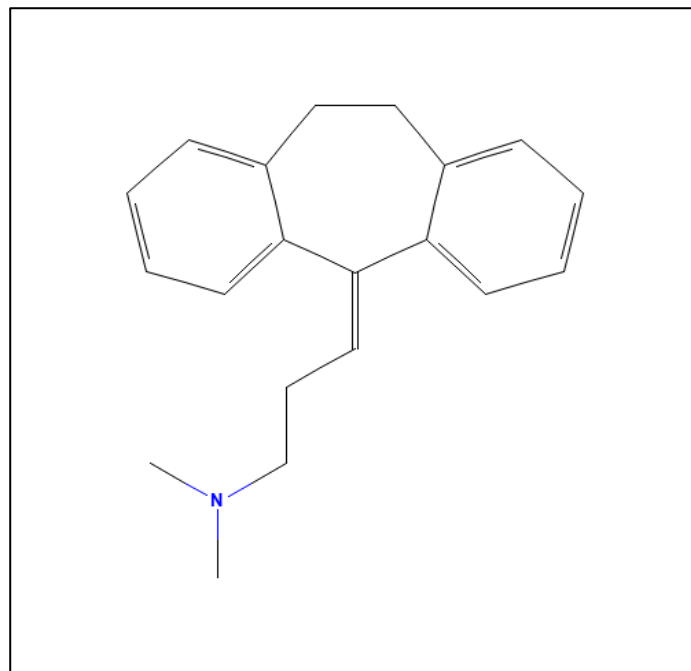
A amitriptilina atua também reduzindo a dor causada pela doença do nervo periférico, porém observa-se que o tratamento, em muitas vezes, acaba sendo limitado pelos efeitos farmacológicos adversos, porém está foi mais eficaz do que os medicamentos que possuem ação seletiva (MAX *et al.*, 1992). Pode-se dizer que a amitriptilina possui uma eficácia no tratamento da neuropatia diabética em um determinado período de experimentação, porém não está associada ao quadro de melhora do humor (MAX *et al.*, 1987).

Melhora significativa foi associada à amitriptilina (em todos os parâmetros de resultados) para a fibromialgia, levando em consideração as avaliações globais do

paciente e do médico, dificuldade de sono, dor do paciente, fadiga ao acordar e pontuação dos pontos dolorosos, tornando-se um regime terapêutico eficaz para pacientes com fibromialgia (GOLDENBERG *et al.*, 1986).

As primeiras terapias preventivas escolhidas para dor de cabeça de tensão são as ADTs, com foco principalmente na amitriptilina, uma vez que a eficácia foi documentada em muitos estudos controlados por placebo duplo (ERTSEY *et al.*, 2019).

**Figura 1:** Fórmula da amitriptilina.



Fonte: Centro Nacional de Informações de Biotecnologia (PubChem).

A amitriptilina é rapidamente absorvida após a administração oral, mas tem uma baixa biodisponibilidade oral devido a um grande efeito de primeira passagem. A farmacocinética da amitriptilina, assim como as de outros antidepressivos tricíclicos, são caracterizadas por grande variabilidade interpessoal. Amitriptilina é extensivamente metabolizada no fígado, ainda dá origem a um metabólito, nortriptilina, que é farmacologicamente ativo. A meia-vida de eliminação terminal da amitriptilina varia de 12,9 a 36,1 horas (BRYSON *et al.*, 1996).

Este fármaco suprime a produção e secreção de óxido nítrico e prostaglandina E2 em 16-27%, e pode atuar como um anti-inflamatório, levando a efeitos inibitórios no processo de remodelação óssea (SADEGHI *et al.*, 2011).

## 1.2 Atuação clínica da amitriptilina

### 1.2.1 FIBROMIALGIA

A fibromialgia é um distúrbio de dor musculoesquelética comum associado a distúrbios de humor (ARNOLD et al., 2000). A fibromialgia é frequentemente associada a condições de comorbidades, incluindo outras condições centrais, como: síndromes de sensibilidade, tais como dores de cabeça primárias, síndrome do cólon irritável, crônica síndrome de fadiga, desordem temporomandibular ou cistite intersticial. Além disso, fibromialgia pode coexistir com doenças orgânicas, tais como artrite reumatóide, lúpus eritematosos sistêmico, ou hipotireoidismo (RICO-VILLADEMOROS et al., 2015).

Os antidepressivos foram inicialmente utilizados para o tratamento da dor crônica há mais de três décadas (JACKSON et al., 2010). Vários estudos que relataram antidepressivos tricíclicos (ADTs) são eficazes em comparação com placebo no tratamento da FM. Amitriptilina foi estudada principalmente no tratamento de diferentes tipos de dor neuropática, enxaqueca e tipo de tensão prevenção da dor de cabeça, e tratamento da fibromialgia (RICO-VILLADEMOROS et al., 2015).

No estudo realizado por Carrete et al. (1994), após 1 mês, 21%, 12% e 0% dos pacientes tratados com amitriptilina, ciclobenzaprina e placebo, respectivamente, tiveram melhora clínica significativa (amitriptilina versus placebo  $P = 0,002$ , ciclobenzaprina versus placebo  $P = 0,02$ , amitriptilina versus ciclobenzaprina  $P$  não significativo). Na avaliação em 6 meses, observou-se que esses percentuais aumentaram, respectivamente, para 36%, 33% e 19% ( $P$  não significativo). A frequência dos efeitos colaterais relatados por pacientes tratados com a amitriptilina e aqueles relatados por pacientes tratados com ciclobenzaprina foram semelhantes. Um perfil normal do Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI) no início do estudo foi preditivo de melhora clínica na avaliação de 1 mês (odds ratio 3,3, intervalo de confiança de 95% 1,2-9,0). Porém, nem o perfil do MMPI nem nenhum dos parâmetros demográficos, clínicos ou funcionais avaliados na fase inicial do estudo previram a resposta a longo prazo.

### 1.2.2 INSÔNIA

A insônia é uma condição que pode ser definida como dificuldade persistente em adormecer, manter o sono ou sono não reparador que está associado ao comprometimento da função diurna. Esta é comum na população em geral, com uma prevalência estimada em 10% a 40% (OMONUWA et al., 2009).

Num estudo liderado por Srisurapanont et al. (1998), realizado em um total de 27 pacientes com abstinência de opiáceos receberam amitriptilina ou lorazepam em um estudo duplo-cego randomizado. Este autor avaliou o sono por meio do Questionário de Avaliação do Sono e três itens de insônia da Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton. Sendo assim, foram relatados por meio de pontuações de duas medidas de sono que mostraram que todos os aspectos do sono, exceto a facilidade de despertar do sono, nos dois grupos de tratamento não foram significativamente diferentes. Para concluir, o autor demonstrou que, além do efeito de ressaca, a amitriptilina é tão eficaz quanto o lorazepam no tratamento da insônia por abstinência de opiáceos.

### 1.2.3 DOR NEUROPÁTICA

Dor neuropática é a dor que se origina da patologia do sistema nervoso. Infecção (herpes zoster), diabetes, compressão nervosa, trauma nervoso, “canalopatias” e doenças autoimunes são exemplos de doenças que podem causar a dor neuropática. Esta dor reflete mecanismos de sensibilização periféricos e centrais. Os sinais anormais surgem não apenas de axônios lesados, mas de nociceptores intactos também que compartilham o território de inervação do nervo lesado (CAMPBELL et al., 2006).

Várias causas de dor neuropática foram descritas e sua incidência pode aumentar devido ao envelhecimento da população mundial, aumento da incidência de diabetes mellitus e melhora da sobrevida de câncer após quimioterapia. Os desequilíbrios entre a sinalização somatossensorial excitatória e inibitória, alterações nos canais iônicos e variabilidade na maneira como as mensagens de dor são moduladas no sistema nervoso central têm sido implicados na dor neuropática. A carga da dor neuropática crônica parece estar relacionada à complexidade dos

sintomas neuropáticos, maus resultados e difíceis decisões de tratamento (COLLOCA et al., 2017).

Segundo Moore et al. (2012) amitriptilina tem sido o tratamento de primeira linha para dor neuropática por muitos anos. Este autor fala que o fato de não haver evidências imparciais de suporte para um efeito benéfico é frustrante, no entanto deve ser equilibrado com décadas de tratamento bem-sucedido em muitos pacientes com dor neuropática. Não há boas evidências de falta de efeito. Sendo assim, amitriptilina deve continuar a ser utilizada como parte do tratamento da dor neuropática, porém, apenas uma minoria de pacientes obterá alívio satisfatório da dor. Informações limitadas sugerem que a falha com um antidepressivo não significa falha com todos os outros.

#### 1.2.4 ENXAQUECA

A enxaqueca é desencadeada por diversos fatores, de origem extrínseca ou intrínseca, devido ao indivíduo enxaquecoso possuir limiar mais baixo a certas exposições, conduzindo a uma série de eventos e culminando na dor (PAHIM et al., 2006).

Uma condição neurológica incapacitante que afeta 2% da população em geral é a enxaqueca crônica. Pacientes com enxaqueca crônica sentem dores de cabeça pelo menos 15 dias por mês, com pelo menos oito dias por mês em que suas dores de cabeça e sintomas associados atendem aos critérios diagnósticos para enxaqueca (SCHWEDT et al., 2014).

Em um estudo controlado de cloridrato de amitriptilina na profilaxia da enxaqueca, 100 pacientes receberam placebo por um período basal de quatro semanas e, em seguida, foram randomizados de forma duplo-cega para terapia com amitriptilina (47 indivíduos) ou placebo (53 indivíduos) por mais quatro a oito semanas. Os indivíduos que receberam até quatro comprimidos de 25 mg de cloridrato de amitriptilina melhoraram  $\geq 50\%$  em relação ao placebo ( $P < 0,05$ ). A amitriptilina é um agente anti-enxaqueca eficaz e o efeito anti-enxaqueca parece relativamente independente da atividade antidepressiva (COUCH et al., 1979).

Num estudo liderado por Powers et al. (2017) observou-se que não houve diferenças significativas na redução da frequência de cefaléia ou incapacidade

relacionada à cefaléia na infância e na enxaqueca adolescente tratado com amitriptilina, topiramato ou placebo durante um período de 24 semanas. Porém essas drogas ativas foram associadas a maiores taxas de eventos adversos.

### 1.2.5 ANALGESIA

A amitriptilina tem sido considerada como um anestésico local mais potente do que a bupivacaína. Com o objetivo de identificar fármacos para analgesia cutânea prolongada, os autores compararam a eficácia analgésica cutânea da amitriptilina e da bupivacaína em ratos. Este estudo trouxe como resultado que amitriptilina é um anestésico local de ação mais longa em comparação com a bupivacaína para infiltração cutânea. E sua eficácia analgésica é significativamente elevada pela adrenalina. A co-injeção de amitriptilina e bupivacaína com epinefrina aumenta a duração analgésica de ambas as drogas (KHAN et al., 2002).

Em um estudo realizado por Botney et al. (1983) A amitriptilina de forma intratecal (30µL) aumentou significativamente o efeito analgésico de uma dose intraperitoneal de morfina (0,5 mg/kg) que por si só não produziu nenhum efeito mensurável. Também foi possível verificar que a administrada sistemicamente da amitriptilina (30 ou 100 µg por via intraperitoneal) foi ineficaz em ratos. Esses achados são consistentes com a hipótese de que a amitriptilina produz analgesia ao bloquear a captação de serotonina e, portanto, aumentar a ação da serotonina nos terminais espinhais de um sistema analgésico intrínseco mediado por opioides.

### 1.2.6 DEPRESSÃO

Os transtornos depressivos estão entre as causas mais comuns de morte e incapacidade em todo o mundo e constituem um importante problema socioeconômico e de saúde. A prevalência de depressão constitui-se alta, atingindo faixa de 10 a 15% da população. E para acrescentar, entre 30 a 40% dos pacientes, utilizando terapias com vários antidepressivos não recebem uma melhora clínica (RUSH *et al.*, 2006; HILLHOUSE *et al.*, 2015).

A conceituação da visualização dos transtornos de humor, englobando depressão maior (MDD), como contradições resultantes da diminuição dos níveis



noradrenérgicos e serotoninérgicos dominou durante anos na psiquiatria (SANACORA *et al.*, 2012; PYTKA *et al.*, 2016; RIAL *et al.*, 2016).

A depressão unipolar é o transtorno cerebral mais prevalente no mundo. Suas principais características, são: tristeza, diminuição da autoestima e indiferença em relação às atividades cotidianas. Para a depressão, medicamentos prescritos desde a década de 1980, são conhecidos como ADTs, os mais comuns no mercado: amitriptilina, amoxapina, trimipramina, nortriptilina e imipramina (LEBOWITZ *et al.*, 1997; PETRONIJEVIC *et al.*, 2008; HIRSCH *et al.*, 2012).

Considerando trabalhos ao longo dos anos sobre amitriptilina, o mapeamento desses estudos gerados, bem como a identificação das principais evidências no campo científico, permitiria a estruturação desse conhecimento em relação à cronologia de como os estudos foram organizados até o momento presente e as principais lacunas sobre essa temática ainda não descritas entre os artigos mais citados, trazendo assim uma gama de informações ainda não realizadas em outras análises através de ferramentas bibliométricas sobre este tema.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Analisar e mapear a produção científica das as 100 produções científicas sobre amitriptilina.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Analisar e mapear o conhecimento dos 100 estudos mais citados;
- Verificar a distribuição mundial das publicações sobre a amitriptilina;
- Visualizar as redes de interações entre os autores, palavras-chave entre os 100 estudos mais citados;
- Compilar os principais achados sobre a amitriptilina entre os estudos mais citados.

### 3 METODOLOGIA

Para responder nossos objetivos foi feita uma análise através de ferramentas bibliométricas que visa mapear os estudos realizados sobre amitriptilina, a fim de medir a produção e disseminação de conhecimento científico por meio da bibliometria.

#### 3.1 Análise bibliométrica

##### 3.1.1 DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA

Para o estudo, utilizou-se o método bibliométrico, que consiste na seleção dos artigos mais citados, uma vez que os artigos com maior número de citações têm alto impacto na comunidade científica (BAKKALBASI *et al.*, 2006; FALAGAS *et al.*, 2008).

Nossa pesquisa foi realizada na Web of Science (WoS-alldatabases) em outubro de 2021, sem restrições de tempo e linguagem, usando a seguinte chave de pesquisa descrita no quadro 1 abaixo:

**Quadro 1:** Chave de busca utilizada para a pesquisa na Web of Science.

<b>Chave de busca</b>
ts=(amitriptyline or tryptine or amitrip or amitrol or tryptanol or tryptizol or triptafen or sarotex or domical or laroxyl or lentizol or amitriptylin or amineurin or anapsique or damilen or endep or novoprotect or “amitriptylin rph” or syneudon or saroten or elavil or desitin or damitriptyline or “amitriptylin beta” or “amitriptylin desitin” or “amitriptylin neuraxpharm” or “amitriptyline hydrochoride”).

Fonte: Autor, 2022.

Foram considerados os 100 trabalhos mais citados. Para isso, a lista resultante foi organizada em ordem decendente com base no número de citações em todas as bases de dados WoS. A seleção foi realizada de forma independente por dois pesquisadores; discrepâncias na seleção de trabalhos foram resolvidas pelo método de concordância.

##### 3.1.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram incluídos artigos originais de pesquisa e artigos de revisão, nos quais foram investigadas as propriedades farmacológicas da amitriptilina.

Foram excluídos os artigos que não tinham a amitriptilina como objeto de estudo, editoriais e artigos de conferências.

### 3.1.3 EXTRAÇÃO DE INFORMAÇÕES E DADOS REFERENTES AOS TRABALHOS SELECIONADOS

Publicações de bancos de dados WoS-all foram extraídas utilizando o EndNote e excel. No programa excel, foram incluídos alguns dados manualmente das publicações selecionadas, como número de citações, título, autores, ano de publicação, densidade de citação (número de citações por ano), desenho de estudos, palavras-chave, país e continente de autores para correspondência. Os bancos de dados Scopus e Google Scholar também foram pesquisados para comparar o número de citações de artigos selecionados.

Os artigos foram classificados de acordo com o número de citações do WoS (todas as bases de dados) e, no caso de empate no número de citação, a posição de um artigo foi baseada na densidade de citação. Dos países e continentes, a representação dos resultados foi feita por um mapa adaptado criado em mapchart.net (<https://mapchart.net/>).

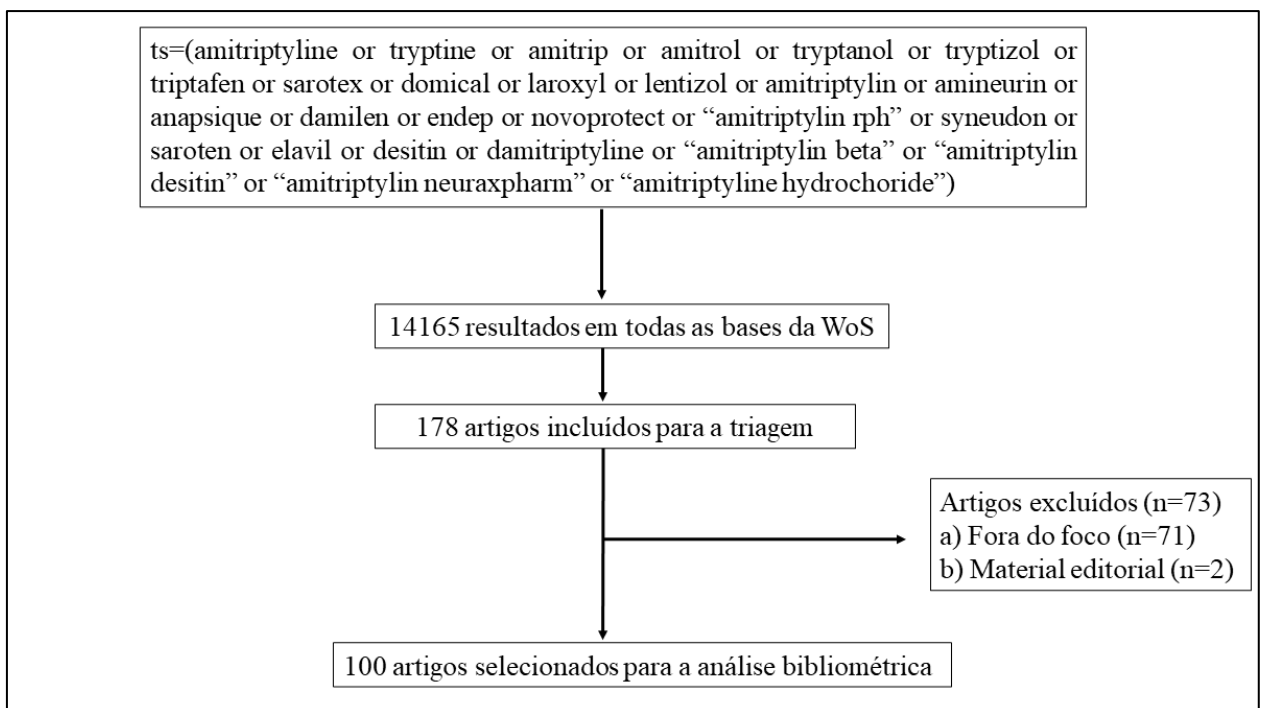
Os dados coletados foram analisados, e as redes bibliométricas sobre coautoria e co-ocorrências de todas as palavras-chave foram realizadas utilizando-se o software Visualizador de Semelhanças (VOSviewer 1.6.16) (VAN ECK *et al.*, 2010; VAN ECK *et al.*, 2011).

Para o mapa de coautoria, os nomes dos autores com pelo menos um artigo foi introduzido no software como unidade de análise. Eles foram ligados juntos com base no número de artigos de autoria conjunta. Esses resultados foram mostrados na visualização de rede e densidade. Para o mapa de co-ocorrências, foram introduzidas palavras-chave com pelo menos uma ocorrência no software como unidade de análise. Esses resultados foram mostrados na exibição da rede.

Os tipos de estudos foram baseados no trabalho de ALDERSON *et al.*, 2005 (Glossário da Colaboração Cochrane: *in vivo*, *in vitro*, revisão da literatura, revisão sistemática, meta-análise, coorte, caso-controle, transversal, *in situ*, *ex vivo*, relatório de caso, séries de casos, retrospectivo, longitudinal, ensaio clínico, ensaio clínico randomizado e estudos combinados).

Após a análise das métricas, foi realizada uma leitura completa dos artigos para obtenção de informações importantes para o mapeamento do conhecimento sobre o uso terapêutico da amitriptilina. Foi gerado um gráfico mostrando o número de artigos falando sobre seu uso terapêutico. Também mapeamos, com base no número de citações e número de artigos publicados, que são os autores mais relevantes que realizam investigações sobre o uso farmacológico da amitriptilina, além disso, identificamos quais palavras-chave estão mais presentes em artigos relacionados à amitriptilina. Abaixo a figura 2 representa o fluxograma explicando o passo a passo metodológico.

**Figura 2:** Fluxograma metodológico.



Fonte: Autor, 2022.

## **4 RESULTADOS**

### **4.1 Os 100 artigos mais citados**

Houve um agrupamento de informações com base nos dados obtidos através da análise dos 100 mais citados. A descrição do ano, autor, número de citações em cada banco de dados (Web of Science, Scopus e Google Scholar) e identificador de trabalho podem ser encontradas na tabela 1 abaixo.

Os 100 artigos selecionados somaram um total de 39.509 citações. O artigo mais citado foi do autor Steru, L (2.436 citações), intitulado "O teste de suspensão de cauda: um novo método para scree de antidepressivos em camundongos" publicado em 1985. O menos citado foi do autor Guyatt, GH (242 citações) em um artigo intitulado "O ensaio Controlado Randomizado n-of-1: Utilidade clínica" publicado em 1990 (Tabela 1).

**Tabela 1:** Os 100 artigos mais citados sobre amitriptilina.

Rank	Autores	Número de citações (mean <sup>a</sup> )			Resultados
		Web of Science— All Databases	Scopus	Google Acadêmico	
1	Steru L. <i>et al.</i>	2436 (67.67)	2483 (68.97)	3575 (99.31)	Medicamentos antidepressivos, incluindo amitriptilina, diminuem a duração da imobilidade
2	Max MB. <i>et al.</i>	817 (28.17)	964 (33.24)	1418 (48.90)	Amitriptilina reduz dor causada por doença do nervo periférico
3	Carlsson A. <i>et al.</i>	720 (13.85)	555 (10.67)	776 (14.92)	Pré-tratamento com medicamentos antidepressivos, incluindo amitriptilina, em grande parte impediu o esgotamento da hidroxitriptamina
4	Hershman DL. <i>et al.</i>	711 (101.57)	719 (102.71)	1064 (152.00)	Diferença insignificante na aparência ou progressão neuropática baseada em sintomas entre grupos de Neuropatias Periféricas Induzidas por Quimioterapias (NPIQ)
5	Cipriani AF. <i>et al.</i>	704 (234.67)	944 (314.67)	1552 (517.33)	Antidepressivos, incluindo amitriptilina, foram mais eficazes do que o placebo em adultos com transtorno depressivo maior
6	Furukawa TA. <i>et al.</i>	653 (43.53)	931 (62.07)	1035 (69.00)	Ensaio clínico randomizado de amitriptilina não fornece desvios padrão de suas medidas de desfecho contínuo na depressão
7	McQuay HJ. <i>et al.</i>	625 (25.00)	788 (31.52)	1228 (49.12)	Antidepressivos, incluindo amitriptilina, são eficazes para aliviar a dor neuropática

8	Monsma FJ. <i>et al.</i>	602 (21.50)	593 (21.18)	860 (30.71)	Amitriptilina age com alta afinidade em um subtipo receptor de serotonina
9	Seppi K. <i>et al.</i>	555 (55.5)	596 (59.60)	951 (95.10)	Não há evidências suficientes sobre a eficácia da amitriptilina no tratamento da doença de Parkinson com foco em sintomas não motores
10	Anderson IM.	548 (26.10)	618 (29.43)	1012 (48.19)	Inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRSs) têm uma vantagem modesta na tolerabilidade sobre a maioria dos ADTs, incluindo amitriptilina
11	Kelly JP. <i>et al.</i>	548 (22.83)	574 (23.92)	745 (31.04)	Outras alterações comportamentais, neurotransmissores e imunológicas têm se mostrado atenuadas pelo tratamento antidepressivo crônico, com amitriptilina
12	Lanquillon S. <i>et al.</i>	547 (26.05)	587 (27.95)	815 (38.81)	Pacientes classificados como tendo um desfecho psicopatológico responderam positivamente após o uso de amitriptilina
13	Kirchheiner J. <i>et al.</i>	525 (30.88)	602 (35.41)	865 (50.88)	Antidepressivos incluindo amitriptilina podem causar variação genética de CYP2D6 ou CYP2C19 dependendo da dose
14	Carville SF. <i>et al.</i>	499 (38.38)	563 (43.31)	1026 (78.92)	Estudos recomendam amitriptilina para o tratamento da Síndrome da Fibromialgia, pois se mostra eficaz
15	Max MB. <i>et al.</i>	498 (14.65)	546 (16.06)	824 (24.24)	Amitriptilina alivia a dor na neuropatia diabética e esse efeito é independente da elevação do humor
16	Radley DC. <i>et al.</i>	486 (32.40)	563 (37.53)	901 (60.07)	O cloridrato de amitriptilina teve, juntamente com outros, a maior proporção de uso fora do rótulo entre drogas específicas

17	Heikkila O. <i>et al.</i>	479 (10.41)	422 (9.17)	595 (12.93)	Todas as drogas estudadas, incluindo amitriptilina e não-cocaína, são inibidores de absorção e liberadores
18	Silberstein SD. <i>et al.</i>	468 (52.00)	510 (56.67)	690 (76.67)	Amitriptilina é eficaz na prevenção da enxaqueca
19	Evers S. <i>et al.</i>	467 (38.92)	500 (41.67)	839 (69.92)	A segunda escolha de medicamentos para profilaxia da enxaqueca inclui amitriptilina
20	Hu ZP. <i>et al.</i>	458 (28.63)	516 (32.25)	816 (51.00)	Amitriptilina teve uma curva de concentração plasmática reduzida após a ingestão concomitante do extrato de <i>Hipericum</i>
21	Carlsson A. <i>et al.</i>	457 (8.79)	344 (6.62)	471 (9.06)	Agentes antidepressivos como amitriptilina mostraram atividade notavelmente fraca em neurônios receptores noradrenalina central
22	Rice ASC. <i>et al.</i>	456 (22.80)	544 (27.20)	809 (40.45)	Amitriptilina em termos de eficácia e efeitos colaterais para alívio da dor na neuropatia diabética é semelhante à gabapentina
23	Kost RG. <i>et al.</i>	450 (18.00)	522 (20.88)	869 (34.76)	Amitriptilina diminuiu a recaptção neuronal de noradrenalina e serotonina
24	Katon W. <i>et al.</i>	447 (15.41)	508 (17.52)	679 (23.41)	Apenas 20% dos pacientes prescreveram antidepressivos de primeira geração, incluindo amitriptilina, experimentaram melhora clínica
25	Snyder SH. <i>et al.</i>	437 (9.93)	316 (7.18)	495 (11.25)	Cloridrato de amitriptilina é cerca de dez vezes mais potente do que o cloridrato de imipramina em sua potência de ligação ao cérebro e receptor de acetilcolina e muscarínico intestinal



26	Rasquin-Weber A. <i>et al.</i>	430 (19.55)	599 (27.23)	947 (43.05)	O tratamento diário da desordem gastrointestinal com amitriptilina pode reduzir a frequência ou eliminar episódios
27	Macfarlane GJ. <i>et al.</i>	429 (107.25)	420 (105.00)	790 (197.50)	Pacientes que receberam amitriptilina tiveram maior probabilidade de alcançar 30% de redução da dor
28	Jick H. <i>et al.</i>	420 (24.71)	485 (28.53)	732 (43.06)	Não houve associações significativas entre o uso de um antidepressivo específico, incluindo amitriptilina e risco de suicídio
29	Horn AS. <i>et al.</i>	419 (8.38)	310 (6.20)	441 (8.82)	A amitriptilina é opostamente afetada pela N-desmetilação. N-desmetilação da amitriptilina reduz a inibição da absorção hipotalâmica de catecolamina em 24 vezes
30	Ayata C. <i>et al.</i>	414 (27.60)	437 (29.13)	600 (40.00)	A administração diária crônica de medicamentos profiláticos dependentes de dose, incluindo amitriptilina, suprimiu a frequência da depressão de propagação cortical em 40 a 80%
31	Watson CP. <i>et al.</i>	413 (10.59)	470 (12.05)	721 (18.49)	Amitriptilina é útil no tratamento de neuralgia pós-herpética e pode não agir como um antidepressivo
32	Wolf S. <i>et al.</i>	411 (31.62)	431 (33.15)	674 (51.85)	Amitriptilina não mostrou nenhum benefício em melhorar o sintoma neuropático
33	Onghena P. <i>et al.</i>	409 (14.10)	476 (16.41)	718 (24.76)	O paciente médio com dor crônica que recebeu um tratamento antidepressivo, incluindo amitriptilina, teve menos dor do que 74% dos pacientes com dor crônica que receberam um placebo

34	Maas JW	409 (8.89)	264 (5.74)	522 (11.35)	Pacientes que excretam quantidades normais a maiores que o normal de MH PG urinário têm uma resposta favorável ao tratamento com amitriptilina
35	Teichgraeber V. <i>et al.</i>	408 (31.38)	426 (32.77)	547 (42.08)	Amitriptilina normaliza ceramida pulmonar e previne todos os achados patológicos, incluindo suscetibilidade à infecção
36	Benfield P. <i>et al.</i>	405 (11.57)	393 (11.23)	499 (14.26)	Amitriptilina é mais eficaz para aliviar distúrbios do sono em pacientes deprimidos em comparação com a fluoxetina
37	Ford AC. <i>et al.</i>	386 (32.17)	445 (37.08)	756 (63.00)	Antidepressivos, incluindo amitriptilina, são eficazes no tratamento da síndrome do intestino irritável (IBS)
38	Mills DCB. <i>et al.</i>	386 (7.28)	207 (3.91)	427 (8.06)	A amitriptilina inibe a segunda fase de agregação em concentrações abaixo daquelas que interferem na agregação de ADP
39	Klerman GL. <i>et al.</i>	381 (8.11)	333 (7.09)	724 (15.40)	Pacientes que receberam amitriptilina e pouca psicoterapia tiveram uma taxa de recaída de 12% em comparação com uma taxa de 16% para aqueles que receberam mais psicoterapia e nenhum medicamento
40	Mynorswallis LM. <i>et al.</i>	374 (14.38)	423 (16.27)	632 (24.31)	Amitriptilina é eficaz, viável e aceitável em seis sessões de tratamento para problemas em depressão grave
41	Gillman PK. <i>et al.</i>	370 (26.43)	405 (28.93)	602 (43.00)	Amitriptilina é possivelmente menos eficaz do que nortriptilina para enxaqueca e síndromes da dor
42	Paykel ES. <i>et al.</i>	364 (16.55)	416 (18.91)	687 (31.23)	Amitriptilina reduz as taxas de recaída e recorrência em comparação com placebo em depressão residual

43	Kaptchuk TJ. <i>et al.</i>	356 (23.73)	376 (25.07)	594 (39.6)	25mg de amitriptilina atingiram e mantiveram uma concentração sanguínea em estado estável por quatro semanas em pacientes com dor persistente no braço
44	Saarto T. <i>et al.</i>	356 (22.25)	322 (20.13)	1133 (70.81)	Ainda não está claro se antidepressivos, incluindo amitriptilina, impedem o desenvolvimento de dor neuropática (uso preventivo)
45	Bendtsen L.	356 (16.95)	413 (19.67)	703 (33.48)	Amitriptilina reduziu significativamente a dor de cabeça em relação ao placebo
46	Richelson E. <i>et al.</i>	356 (9.62)	320 (8.65)	422 (11.41)	Amitriptilina (KD = 18 nM) é menos potente que a trazodone (KD = 324 microM) no receptor muscarínico
47	Sanchez C. <i>et al.</i>	353 (16.05)	376 (17.09)	522 (23.73)	Amitriptilina tem potenciais inibitórios de recaptação in vitro semelhantes para 5-HT e NA
48	Goldenberg DL. <i>et al.</i>	348 (9.94)	358 (10.23)	621 (17.74)	Amitriptilina, ou amitriptilina e naproxen, é um regime terapêutico eficaz para pacientes com fibromialgia
49	Jackson JL. <i>et al.</i>	344 (16.38)	453 (21.57)	705 (33.57)	Amitriptilina parece ser eficaz no tratamento de distúrbios gastrointestinais funcionais
50	Braithwa RA. <i>et al.</i>	339 (6.92)	191 (3.90)	326 (6.65)	Pacientes que tiveram concentrações de amitriptilina plasmática abaixo de 120 ng/ml tiveram uma resposta clínica ruim
51	Spiker DG. <i>et al.</i>	334 (9.28)	304 (8.44)	453 (12.58)	A combinação de amitriptilina e perfenazina foi claramente superior (<0,01) em depressão delirante do que a amitriptilina sozinha

52	Ross SB. <i>et al.</i>	333 (6.40)	277 (5.33)	375 (7.21)	A amitriptilina foi mais ativa do que sua nortriptilina analógica secundária na inibição da absorção de 5-HT in vitro
53	Serretti A. <i>et al.</i>	330 (30.00)	360 (32.73)	578 (52.55)	A amitriptilina estava ligada a um maior risco de ganho de peso
54	Anttila SAK. <i>et al.</i>	325 (16.25)	348 (17.40)	577 (28.85)	Em depressão grave, amitriptilina tem eficácia semelhante à mirtazapina
55	Reul JMHM. <i>et al.</i>	325 (11.61)	337 (12.04)	389 (13.89)	Há um aumento da amitriptilina na ressonância magnética límbica, diminuição do tamanho adrenal e regulação da GR em determinadas regiões cerebrais
56	Bielski RJ. <i>et al.</i>	324 (7.20)	247 (5.49)	492 (10.93)	Neste estudo, a amitriptilina é dividida em preditores de boa e má resposta. Critérios como: alta classe socioeconômica, até mesmo delírios foram levados em conta
57	Miyasaki JM. <i>et al.</i>	321 (21.40)	423 (28.20)	627 (41.80)	Amitriptilina pode ser considerada para tratar a depressão na doença de Parkinson sem demência (Nível C)
58	Kirchherr H. <i>et al.</i>	320 (21.33)	343 (22.87)	448 (29.87)	Amitriptilina pode ser usada para determinação simultânea em baixa concentração no HPLC
59	Ueng YF. <i>et al.</i>	316 (13.17)	379 (15.79)	483 (20.13)	Amitriptilina tem cooperatividade positiva nas oxidações de vários substratos em sistemas contendo bactérias purificadas P450 3A4 recombinantes
60	Nguyen T.	315 (15.75)	337 (16.85)	476 (23.80)	Amitriptilina tem alta afinidade com o receptor de histamina (H1)
61	Heninger GR. <i>et al.</i>	314 (8.26)	252 (6.63)	341 (8.97)	Há um efeito antidepressivo aumentado, que foi observado em pacientes tratados com cloridrato de amitriptilina em depressão refratária

62	De Montigny C. <i>et al.</i>	313 (8.24)	238 (6.26)	342 (9.00)	Estudos em animais mostraram que drogas ADT, incluindo amitriptilina, sensibilizam neurônios do cérebro para serotonina
63	Bulik CM. <i>et al.</i>	311 (22.21)	371 (26.50)	682 (48.71)	Amitriptilina está associada a uma melhor eficácia do tratamento em comparação com a ciproheptadina na anorexia nervosa
64	Bril V. <i>et al.</i>	308 (30.80)	59 (5.90)	744 (74.4)	É provável que a amitriptilina seja eficaz e deve ser considerada para o tratamento de PDN (Nível B)
65	Cipriani A. <i>et al.</i>	306 (61.20)	335 (67.00)	522 (104.4)	Amitriptilina é menos eficaz que a fluoxetina em transtorno depressivo maior em crianças e adolescentes
66	Sherman AD. <i>et al.</i>	306 (7.85)	297 (7.62)	435 (11.15)	Administração crônica de amitriptilina foi eficaz em reverter desamparo aprendido na depressão
67	Ray WA. <i>et al.</i>	304 (10.48)	368 (12.69)	554 (19.10)	Amitriptilina aumenta o risco relativo de acidente de trânsito em idosos com dose igual ou superior a 125mg
68	Hicks JK. <i>et al.</i>	298 (37.25)	324 (40.50)	454 (56.75)	Pacientes que tomam amitriptilina em combinação com um potente inibidor CYP2D6, como a fluoxetina, podem experimentar aumentos dramáticos nas concentrações plasmáticas
69	Thapa PB. <i>et al.</i>	297 (12.91)	352 (15.30)	522 (22.70)	Houve pouca diferença nas taxas de queda entre aqueles tratados com antidepressivos tricíclicos, incluindo amitriptilina, e aqueles tratados com inibidores seletivos de recaptção de serotonina
70	Goldenberg D. <i>et al.</i>	295 (11.80)	381 (15.24)	632 (25.28)	Amitriptilina e fluoxetina são eficazes para fibromialgia e funcionam melhor em

					combinação do que qualquer droga sozinha
71	Morris JB. <i>et al.</i>	295 (6.28)	211 (4.49)	477 (10.15)	ADTs, incluindo amitriptilina, são mais eficazes do que placebo no tratamento da depressão
72	Max MB. <i>et al.</i>	293 (8.88)	339 (10.27)	469 (14.21)	Maior alívio foi associado com doses mais altas de amitriptilina, até uma dose máxima de 150 mg/d na neuralgia pós-herpética
73	O'Connor AB.	289 (24.08)	291 (24.25)	463 (38.58)	Amitriptilina prova ser econômica ou dominante em relação a outras estratégias de dor neuropática
74	Mann JJ.	289 (18.06)	326 (20.38)	599 (37.44)	Amitriptilina inibe a recaptação de serotonina e norepinefrina
75	Lewis D. <i>et al.</i>	288 (16.94)	368 (21.65)	483 (28.41)	Os dados da amitriptilina foram insuficientes para enxaqueca em crianças e adolescentes
76	Arnold LM. <i>et al.</i>	286 (13.62)	389 (18.52)	605 (28.81)	Amitriptilina produziu melhora significativa na gravidade e número de pontos de licitação na fibromialgia
77	Bodnoff SR. <i>et al.</i>	280 (8.48)	290 (8.79)	385 (11.67)	Injeções crônicas, mas não agudas de amitriptilina, reduziram significativamente a latência para começar a comer em comparação com os controles
78	Gardiner SJ. <i>et al.</i>	279 (18.60)	316 (21.07)	481 (32.07)	Pacientes com um alelo CYP2D6 disfuncional tiveram um risco aumentado de efeitos colaterais com amitriptilina
79	Morello CM. <i>et al.</i>	277 (12.59)	375 (17.05)	561 (25.50)	Não há diferença significativa entre amitriptilina e gabapentina no tratamento da dor neuropática diabética
80	Pond SM. <i>et al.</i>	272 (7.35)	241 (6.51)	405 (10.95)	As vezes amitriptilina só é detectada no plasma após uma dose oral

81	Chew ML. <i>et al.</i>	269 (20.69)	314 (24.15)	475 (36.54)	Em doses típicas administradas aos idosos, amitriptilina demonstrou AA maior que 15 pmol/mL
82	Leijon G. <i>et al.</i>	267 (8.34)	309 (9.66)	454 (14.19)	Amitriptilina produziu uma redução estatisticamente significativa na dor quando comparada ao placebo
83	Venkatakrisnan K. <i>et al.</i>	266 (13.30)	271 (13.55)	410 (20.50)	A desmetilação da amitriptilina foi inibida por S-mepheytoin (500Um) em fígados sem CYP2C19
84	Reimherr FW. <i>et al.</i>	266 (8.58)	259 (8.35)	333 (10.74)	Grupo de tratamento de amitriptilina apresentou melhora significativamente maior em relação ao grupo placebo
85	Linkowski P. <i>et al.</i>	265 (7.79)	271 (7.97)	362 (10.65)	Tratamento bem-sucedido com amitriptilina e anormalidades neuroendócrinas corrigidas pela ECT
86	Pacher P. <i>et al.</i>	264 (15.53)	293 (17.24)	449 (26.41)	Amitriptilina inibe canais cardiovasculares de cálcio, sódio e potássio, muitas vezes levando a arritmias fatais
87	Beckmann H. <i>et al.</i>	263 (5.72)	159 (3.46)	331 (7.20)	O tratamento com amitriptilina esteve associado a uma diminuição significativa na excreção de MHPG
88	Thomas DR. <i>et al.</i>	262 (7.71)	264 (7.76)	308 (9.06)	Amitriptilina era 15 vezes mais forte que a paroxítina em afinidade por receptores muscarínicos
89	Frahnert C. <i>et al.</i>	261 (14.50)	284 (15.78)	335 (18.61)	Amostras de soro ou plasma para monitoramento de medicamentos terapêuticos de cerca de 30 antidepressivos, incluindo amitriptilina no HPLC
90	Green JP. <i>et al.</i>	256 (5.82)	175 (3.98)	264 (6.00)	Drogas antidepressivas tricíclicas quimicamente similares, incluindo

					amitriptilina, também podem ter essa atividade antagonista H2 competitiva
91	Duby JJ. <i>et al.</i>	255 (15.00)	285 (16.76)	577 (33.94)	O uso de amitriptilina evidenciada em ensaios clínicos é apoiado para o gerenciamento de sintomas de neuropatia diabética
92	Holroyd KA. <i>et al.</i>	255 (12.75)	337 (16.85)	546 (27.30)	Medicamentos antidepressivos, incluindo amitriptilina e terapia de gerenciamento de estresse são modestamente eficazes no tratamento de dores de cabeça crônicas do tipo tensão
93	Field MJ. <i>et al.</i>	255 (11.59)	281 (12.77)	344 (15.64)	Amitriptilina tem um perfil antitodínico mais baixo do que a gabapentina na dor neuropática, como sugerido por este trabalho
94	Paykel ES. <i>et al.</i>	255 (7.73)	244 (7.39)	335 (10.15)	Os achados indicam que os antidepressivos tricíclicos, incluindo amitriptilina, são de considerável benefício em depressão relativamente leve, exceto na faixa mais leve
95	Fava M.	251 (11.95)	304 (14.48)	545 (25.95)	O ganho de peso durante o tratamento antidepressivo, inclusive com amitriptilina, pode ser um sinal de melhora em pacientes que têm perda de peso como sintoma de depressão ou sintoma residual
96	Pancrazio JJ. <i>et al.</i>	248 (10.78)	279 (12.13)	344 (14.96)	O início dos efeitos da amitriptilina foi substancialmente mais acelerado do que para a fluoxetina na inibição dos canais na neuronais
97	Davidson J. <i>et al.</i>	248 (8.00)	295 (9.52)	508 (16.39)	Ao final do tratamento, 64% da amitriptilina e 72% das amostras de placebo ainda atendiam aos critérios



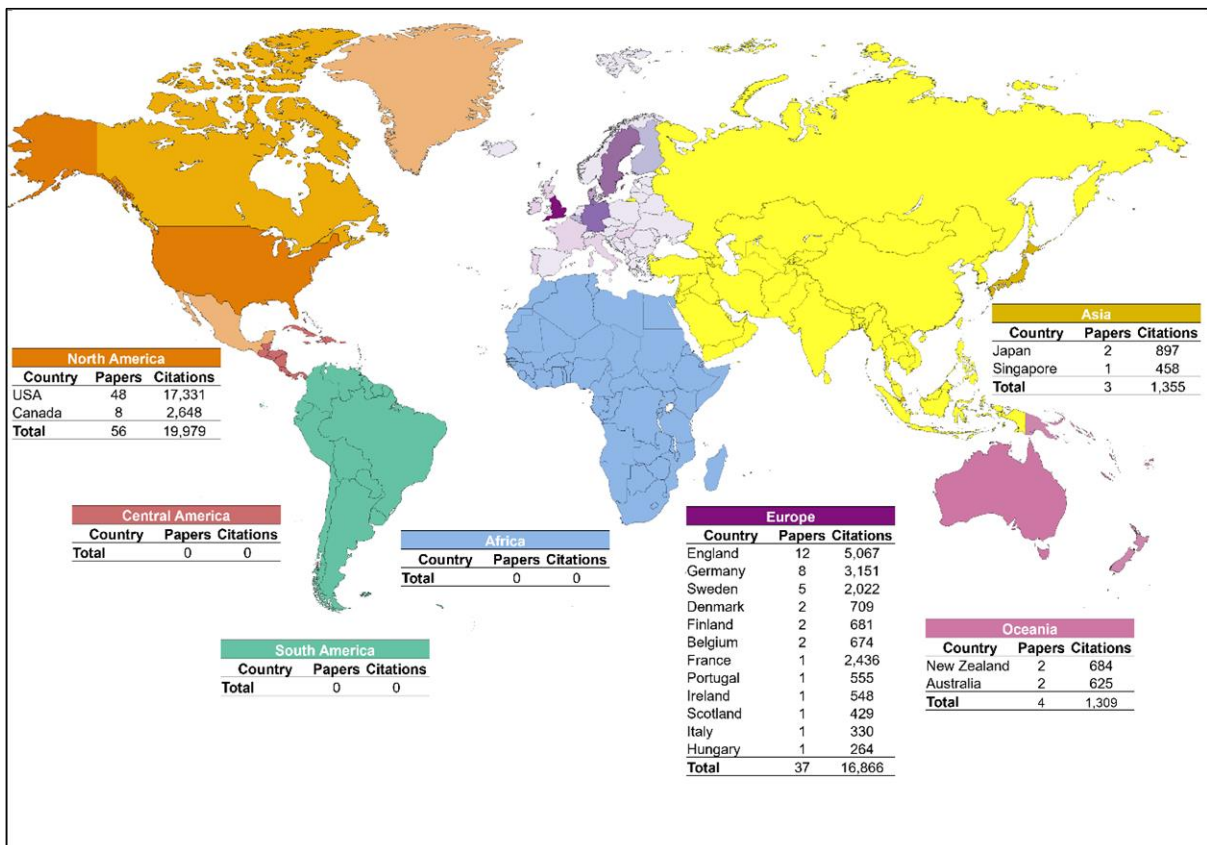
					diagnósticos para transtorno de estresse pós-traumático
98	Lidbrink P. <i>et al.</i>	245 (4.90)	181 (3.62)	249 (4.98)	Amitriptilina bloqueia preferencialmente a captação de 5-HT em neurônios 5-HT centrais
99	Nii T & Ishii, F	244 (15.25)	239 (14.94)	346 (21.63)	O cloridrato de amitriptilina resultou em uma eficiência de encapsulamento ligeiramente maior quando dissolvido em água do que clorofórmio
100	Guyatt GH. <i>et al.</i>	242 (7.80)	255 (8.23)	386 (12.45)	Amitriptilina não é eficaz para fibrosite

Fonte: Autor, 2022.

## 4.2 Mapa de distribuição dos 100 artigos mais citados

Os Estados Unidos e o Canadá são os países norte-americanos que em grande parte lideram o ranking dos países com maior número de publicações sobre a aplicação da amitriptilina. Esses artigos representam mais da metade dos 100 artigos mais citados ( $n=56$ ), totalizando 19.979 citações. Os países europeus também apresentaram um número significativo de publicações e citações ( $n= 37$ ; 16.866 citações), e os países que apresentaram mais artigos foram Inglaterra ( $n=12$ ), Alemanha ( $n=8$ ) e Suécia ( $n=5$ ). Por outro lado, observou-se uma distribuição menor nos outros países que representam a Ásia e a Oceania, como mostra a figura 3.

**Figura 3:** Distribuição mundial dos 100 artigos mais citados sobre amitriptilina.



Fonte: Autor, 2022.

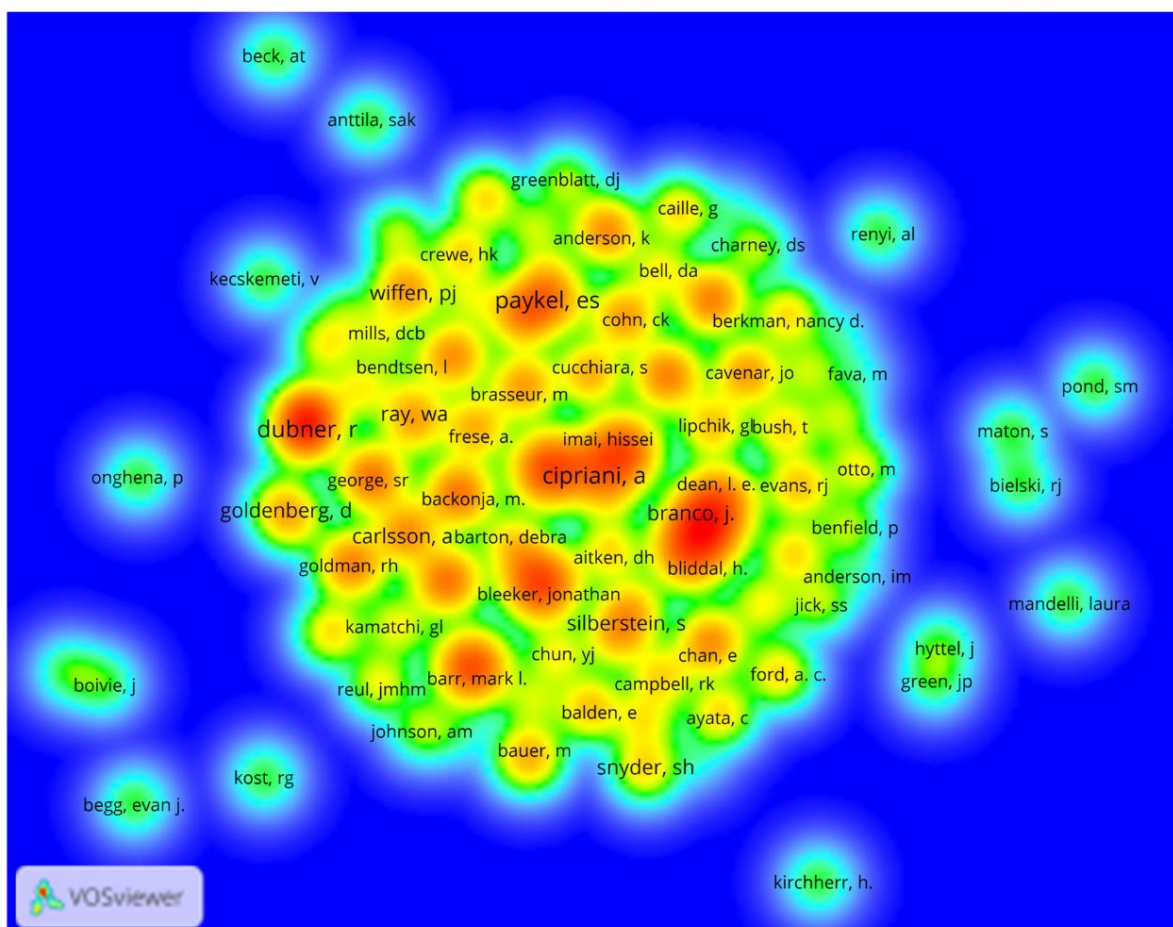
## 4.3 Rede de densidade e coautoria

Ao todo, os artigos indicaram um total de 494 autores, sendo Chermat, J; Simão, P; Steru, e Thierry, B os autores mais citados em WoS-all database. Cipriani, A; Dubner, R; Máx, MB; Smuller, B; Fuxe, K e Paykel, ES foram os autores que publicaram mais artigos sobre o uso da amitriptilina, onde cada autor publicou 3 artigos. Em seu artigo, Dubner, R; Máx, MB e Smuller, B discutem o uso de amitriptilina

no tratamento da neuropatia diabética e neuralgia pós-terapêutica. Cipriani, A e Paykel investigaram o uso de amitriptilina contra a depressão. Fuxe, avaliou a capacidade da amitriptilina e outras aminas terciárias de bloquear a absorção de 5-HT nos terminais centrais.

O VOSviewer representa a densidade de citação e, por meio de agrupamentos, as relações de coautoria entre autores com maior link total (Figura 4).

**Figura 4:** Densidade e rede de visualização de coautoria de autores. Visualização de densidade: As cores indicam a densidade de citação dos autores, variando do azul (menor densidade) ao vermelho (maior densidade). O mapa é de visualização para todos os 494 autores, estes formaram 87 clusters.



Fonte: Autor, 2022.

#### 4.4 Rede de palavras-chave

Ao todo, foram identificadas 557 palavras-chave de autores. Observa-se que a palavra amitriptilina é a palavra-chave mais repetida ( $n=15$ ), bem como duplo-cego ( $n=15$ ) antidepressivos ( $n=10$ ) e ensaio controlado por placebo ( $n=10$ ) (Figura 5).

Como amitriptilina é um antidepressivo, a palavra antidepressivos estavam bastante presentes. A maioria dos estudos foram ensaios clínicos randomizados



**Tabela 2:** Período de publicação e tipos de estudo dos 100 artigos mais citados sobre amitriptilina.

<b>Período de publicação</b>	<b>Artigos</b>	<b>citações</b>
1968-1978	15	5,743
1979-1988	16	7,350
1989-1998	18	7,080
1999-2008	39	14,085
2009-2018	12	5,251
<b>Tipo de estudo</b>	<b>Artigos</b>	<b>citações</b>
<b>Estudo laboratorial</b>		
<i>In vivo</i>	37	13,894
<i>In vitro</i>	13	3,500
Revisão da literatura	36	13,704
Revisão sistemática	6	3,004
Revisão sistemática com meta-análise	3	1,297
Estudo observacional	5	4,110

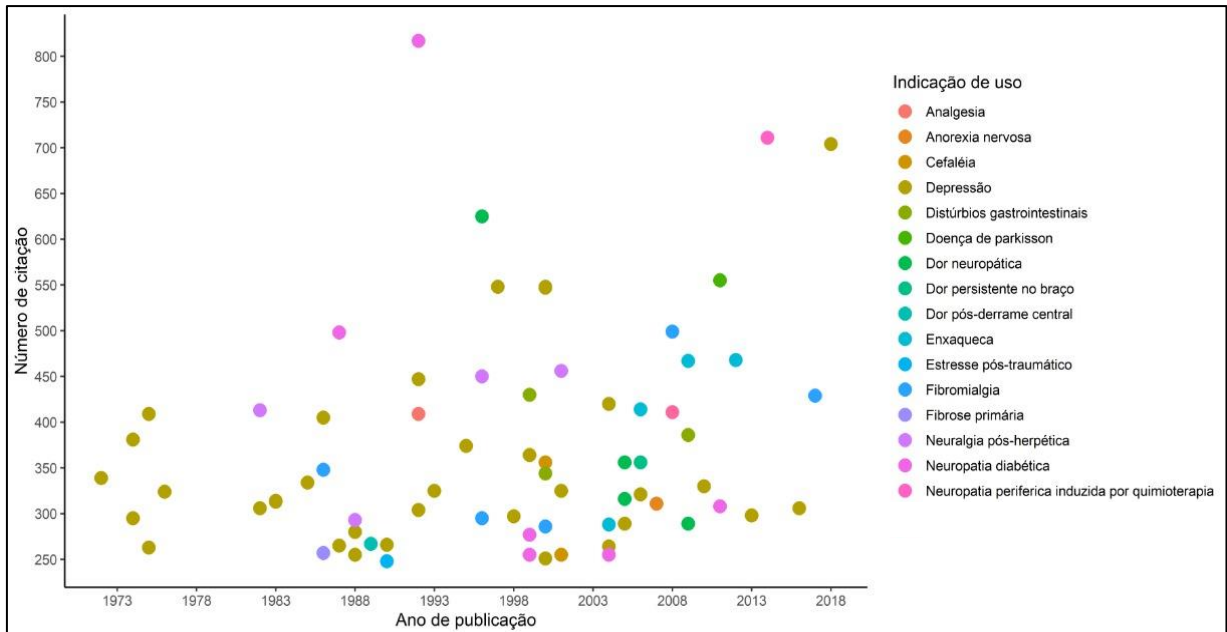
Fonte: Autor, 2022.

Quanto aos tipos de estudo, observou-se que o estudo experimental liderou entre os artigos (n=50), totalizando 17,394 citações, entre as quais a maioria foi *in vivo*. A revisão da literatura (n=36), totaliza 13.368 citações. Foi realizada a subdivisão do estudo laboratorial, o que foi o seguinte: *in vivo* (n=37) e *in vitro* (n=13).

O estudo mais citado é um estudo experimental (*in vivo*) no qual a amitriptilina foi testada para verificar há um aumento ou diminuição da mobilidade pelo método de suspensão da cauda. Este método baseia-se na observação de que um rato suspenso pela cauda apresenta períodos alternados de imobilidade e agitação. Este é um estudo no qual pesquisadores realizaram testes para triagem de drogas antidepressivas (HIGGINS *et al.*, 2019).

Dentre os artigos mais citados, 70 deles falaram sobre a indicação do uso da amitriptilina. A figura 6 mostra as principais indicações do uso da amitriptilina ao longo dos anos, considerando o ano do primeiro artigo na pesquisa (1968) até 2018, data em que foi selecionado o último artigo na ordem de citação para compor esta revisão.

**Figura 6:** Mapeamento do conhecimento dos artigos.



Fonte: Autor, 2022.

Nestes estudos, observamos que houve uma mudança no cenário de uso da amitriptilina ao longo dos anos. Entre os anos de 1973 e 2018, uma ampla gama de estudos apontam para o uso dessa droga para tratar outras condições e doenças além da depressão. Ensaios clínicos randomizados controlados por placebo mostraram a eficácia da amitriptilina em vários ambientes para o tratamento da dor neuropática e da fibromialgia, por exemplo.

Observamos que, a partir de 1980, a amitriptilina começou a ser estudada para outras condições, como neuralgia pós-terapêutica, fibrose primária e estresse pós-traumático. Além disso, em alguns ensaios clínicos randomizados, a amitriptilina é testada em condições com estresse pós-traumático. O estudo foi desenvolvido com 46 veteranos com transtorno de estresse pós-traumático crônico e durou um período de 8 semanas. Os melhores resultados foram vistos na Escala de Depressão Hamilton em 4 e 8 semanas, onde a amitriptilina foi superior ao placebo. No entanto, não havia evidência de efeitos de drogas na entrevista para transtorno de estresse pós-traumático (DAVIDSON *et al.*, 1990).

Este estudo também mostra que entre os anos de 1983 e 1998, o primeiro estudo aparece apontando o papel da amitriptilina na dor neuropática, que é um dos artigos mais citados presentes no gráfico.

Embora tenhamos observado muitos estudos demonstrando a ação da amitriptilina em outras doenças e condições, nota-se que permanece para o tratamento da depressão em todos os cenários ao longo dos anos.

## 5 DISCUSSÃO

Em nossos estudos, foram recuperados através da chave de busca um total de 14.165 artigos. Destes, 178 foram selecionados por ordem de citações e 100 artigos foram selecionados para a composição final da tabela. Dos 100 artigos, verificamos que 70 deles falam sobre a atuação clínica da amitriptilina na depressão, em outras condições e doenças. Observamos um reposicionamento terapêutico da amitriptilina, passando a ser usada para tratar outras doenças.

Esta pesquisa proporcionou uma visão do interesse científico e das tendências no uso da amitriptilina ao longo dos anos e do impacto acadêmico desses estudos, utilizando a análise bibliométrica como método. Os estudos selecionados possuem diferentes níveis de evidência científica, sendo-os estudos secundários (revisão da literatura), referindo-se aos mecanismos de ação medicamentos, à evolução de sua indicação de uso (ou aplicação clínica) desta droga, que não é mais utilizada exclusivamente no tratamento da depressão e passou a apresentar uso "off-label", como no controle da dor neuropática, por exemplo.

O número total de citações foi mais significativo no Google Scholar do que em outros bancos de dados. Esse resultado era esperado, pois cada banco de dados possui um método exclusivo para registrar e quantificar citações. O banco de dados do Google Scholar inclui citações de livros, revistas on-line de acesso aberto e fontes não acadêmicas. Por outro lado, WoS e Scopus recuperam mais citações de artigos de periódicos selecionados revisados por pares (BAKKALBASI *et al.*, 2006).

Assim, estudos anteriores como os de KULKARNI *et al.* (2009) e DE GRANDA-OLIVER *et al.* (2011), demonstram que as contagens de citações são usadas para medir o impacto de artigos, pesquisadores e periódicos e que muitas vezes são introduzidos para avançar as decisões acadêmicas, e o uso de uma base de dados adequada, pois cada um pode usar um método específico para registrar e contar citações. De acordo com BAKKALBASI *et al.* (2006) e FALAGAS *et al.* (2008), uma das melhores ferramentas disponíveis para analisar citações ainda é a Web of Science, e isso se deve à possibilidade de recuperação de publicações de 1945, abrangendo revistas de todo o mundo. Neste trabalho, utilizamos a opção all-databases da WoS como estratégia para obter os 100 artigos mais citados, o que reúne um grande número de artigos com alto número de citações.

Observou-se que autores com maior número de artigos publicados têm, em sua maioria, maior número de citações. Identificamos que o autor Steru L, foi o autor do



artigo publicado em 1985, intitulado "O teste de suspensão de cauda: um novo método para scree de antidepressivos em camundongos" com o maior número de citações (n=2.436). Este artigo investiga o efeito da amitriptilina através de um teste realizado em ratos, conhecido como teste de suspensão de cauda, onde ratos são colocados por um período de tempo a serem avaliados por seus movimentos. Este trabalho relata que a amitriptilina reduz a mobilidade dos ratos submetidos ao teste. Sugerimos que esse efeito se deve ao fato de que a amitriptilina bloqueia a recaptação de norepinefrina e serotonina. Isso significa que essas obras têm grande relevância em relação a autores que possuem três artigos publicados e poucas citações, como o autor Cipriani, A, que possui um total de três artigos que somam apenas 1642 citações. Esses artigos acabam sendo amplamente citados porque possuem acesso gratuito e estão disponíveis em várias bases de dados.

As revisões de literatura aparecem muito na busca, acompanhando de perto os trabalhos experimentais. Isso é muito importante, pois é evidente que o conhecimento foi filtrado e bem direcionado a cada área, pois diversas revisões acabam focando no trabalho experimental *in vivo* e *in vitro*, colaborando com a dispersão e mapeamento do conhecimento.

A filiação do primeiro autor ou autor correspondente de cada artigo determinou ao país de origem os artigos, no entanto, sabemos que a colaboração entre grupos de pesquisa pode incluir autores de diferentes instituições e países.

Após a ingestão oral, a amitriptilina é uma droga que pode ser rapidamente absorvida e metabolizada no fígado, sua meia-vida varia de 12 a 36 horas (BRYSON *et al.*, 1996). Os artigos selecionados mostram que houve um padrão de mudança no uso da amitriptilina. Logo após entrar no mercado consumidor mundial, essa substância foi utilizada para tratar a depressão, porém, ao longo dos anos, este medicamento passou por um reposicionamento terapêutico e passou a ser usado para o tratamento de dor de cabeça, dor neuropática, fibromialgia, entre outras doenças, e seu uso atualmente é considerado off-label. Atualmente, também é uma droga de primeira escolha para o tratamento da dor crônica, dor como a fibromialgia (GOLDENBERG *et al.*, 1986; MCQUAY *et al.*, 1996; CARVILLE *et al.*, 2008).

O uso desta droga na dor neuropática e no tratamento episódico da enxaqueca em estudos experimentais *in vivo* com amitriptilina pode ter limitações como um número reduzido de pacientes para a intervenção, além de efeitos adversos (MCQUAY *et al.*, 1996; SILBERSTEIN *et al.*, 2012). Mais estudos com uma população



amostral maior são necessários para ter dados mais firmes sobre a eficácia do uso de amitriptilina em ensaios clínicos.

Esse mapeamento é importante para servir de base para orientar futuras pesquisas sobre amitriptilina, bem como para acompanhar esse reposicionamento terapêutico que observamos que ela sofreu ao longo dos anos.

## **6 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O presente estudo, em geral, é o primeiro a relatar as características bibliométricas e o mapeamento do conhecimento sobre o uso de amitriptilina como medicamento antidepressivo, além de relatar o reposicionamento terapêutico da droga que, a partir da década de 1980, passou a ser utilizado para o tratamento de outras doenças como dor de cabeça, fibromialgia, dor neuropática, distúrbios gastrointestinais e outros tipos de dor.

Assim, esta revisão sintetizou métricas úteis para editores de revistas e pesquisadores para entender melhor os avanços científicos e tendências de artigos no cenário científico mundial sobre o uso da amitriptilina.

## 7 REFERÊNCIAS

AMANO, Osamu et al. Anatomy and histology of rodent and human major salivary glands—Overview of the Japan Salivary Gland Society-sponsored workshop—. **Acta histochemica et cytochemica**, v. 45, n. 5, p. 241-250, 2012.

ANDERSON, Ian M. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. **Journal of affective disorders**, v. 58, n. 1, p. 19-36, 2000.

ANTTILA, Sami AK; LEINONEN, Esa VJ. A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine. **CNS drug reviews**, v. 7, n. 3, p. 249-264, 2001.

ARNOLD, Lesley M.; KECK, Paul E.; WELGE, Jeffrey A. Antidepressant treatment of fibromyalgia: a meta-analysis and review. **Psychosomatics**, v. 41, n. 2, p. 104-113, 2000.

AYATA, Cenk et al. Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis. **Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society**, v. 59, n. 4, p. 652-661, 2006.

BAKKALBASI, Nisa et al. Three options for citation tracking: Google Scholar, Scopus and Web of Science. **Biomedical digital libraries**, v. 3, n. 1, p. 1-8, 2006.

BECKMANN, Helmut; GOODWIN, Frederick K. Antidepressant response to tricyclics and urinary MHPG in unipolar patients: Clinical response to imipramine or amitriptyline. **Archives of General Psychiatry**, v. 32, n. 1, p. 17-21, 1975.

BENDTSEN, Lars. Central sensitization in tension-type headache—possible pathophysiological mechanisms. **Cephalalgia**, v. 20, n. 5, p. 486-508, 2000.

BENFIELD, Paul; HEEL, Rennie C.; LEWIS, Susan P. Fluoxetine. **Drugs**, v. 32, n. 6, p. 481-508, 1986.

BIELSKI, Robert J.; FRIEDEL, Robert O. Prediction of tricyclic antidepressant response: a critical review. **Archives of General Psychiatry**, v. 33, n. 12, p. 1479-1489, 1976.

BODNOFF, Shari R. et al. The effects of chronic antidepressant treatment in an animal model of anxiety. **Psychopharmacology**, v. 95, n. 3, p. 298-302, 1988.

BOTNEY, Mitchell; FIELDS, Howard L. Amitriptyline potentiates morphine analgesia by a direct action on the central nervous system. **Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society**, v. 13, n. 2, p. 160-164, 1983.

BRAITHWAITE, R. A. et al. Plasma concentration of amitriptyline and clinical response. **The Lancet**, v. 299, n. 7764, p. 1297-1300, 1972.

BRIL, Vera et al. Evidence-based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. **Pm&r**, v. 3, n. 4, p. 345-352. e21, 2011.

BRYSON, Harriet M.; Wilde, Michelle I. Amitriptiline. **Drogas & envelhecimento**, v. 8, n. 6, p. 459-476, 1996.

BRYSON, Harriet M.; WILDE, Michelle I. Amitriptyline. **Drugs & aging**, v. 8, n. 6, p. 459-476, 1996.

BULIK, Cynthia M. et al. Anorexia nervosa treatment: a systematic review of randomized controlled trials. **International Journal of Eating Disorders**, v. 40, n. 4, p. 310-320, 2007.

CAMPBELL, James N.; MEYER, Richard A. Mechanisms of neuropathic pain. **Neuron**, v. 52, n. 1, p. 77-92, 2006.

CARAWAY, W.T. A stable starch substrate for the determination of amylase in serum and other body fluids, **Am. J. Clin. Pathol.** 32 (1959) 97–99.

CARETTE, Simon et al. Comparison of amitriptyline, cyclobenzaprine, and placebo in the treatment of fibromyalgia. **Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology**, v. 37, n. 1, p. 32-40, 1994.

CARLSSON, Arvid et al. Effects of some antidepressant drugs on the depletion of intraneuronal brain catecholamine stores caused by 4,  $\alpha$ -dimethyl-metatyramine. **European Journal of Pharmacology**, v. 5, n. 4, p. 367-373, 1969.

CARVILLE, Serena F. et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 67, n. 4, p. 536-541, 2008.

Centro Nacional de informações de Biotecnologia. Resumo do Composto do **PubChemCID2160**, Amitriptilina. <https://pubchem.ncbi.nlm.gov/compound/Amitriptyline>. Acesso em 1º de abril de 2022.

CHEW, Marci L. et al. Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 56, n. 7, p. 1333-1341, 2008.

CIPRIANI, Andrea et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. **Focus**, v. 16, n. 4, p. 420-429, 2018.

CIPRIANI, Andrea et al. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. **The Lancet**, v. 388, n. 10047, p. 881-890, 2016.

COLLOCA, Luana et al. Neuropathic pain. **Nature reviews Disease primers**, v. 3, n. 1, p. 1-19, 2017.

COUCH, James R.; HASSANEIN, Ruth S. Amitriptyline in migraine prophylaxis. **Archives of Neurology**, v. 36, n. 11, p. 695-699, 1979.

DAVIDSON, Jonathan et al. Treatment of posttraumatic stress disorder with amitriptyline and placebo. **Archives of general psychiatry**, v. 47, n. 3, p. 259-266, 1990.

DE GRANDA-ORIVE, José Ignacio; ALONSO-ARROYO, Adolfo; ROIG-VÁZQUEZ, Francisco. Which data base should we use for our literature analysis? Web of Science versus SCOPUS. **Archivos de Bronconeumología (English Edition)**, v. 4, n. 47, p. 213, 2011.

DUBY, Jeremiah John et al. Diabetic neuropathy: an intensive review. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 61, n. 2, p. 160-173, 2004.

ERTSEY, Csaba et al. Cefaleia do tipo tensional e suas possibilidades de tratamento. **Ideggyogyaszati szemle**, v. 72, n. 1-2, pág. 13-21, 2019.

ESTERBAUER, H.; CHEESEMAN, K.H. Determination of Aldehydic Lipid Peroxidation Products: Malonaldehyde and 4-Hydroxynonenal, *Methods in Enzymology*, **Elsevier**, 1990, pp. 407–421.

EVERS, S. et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine—revised report of an EFNS task force. **European journal of neurology**, v. 16, n. 9, p. 968-981, 2009.

FALAGAS, Matthew E. et al. Comparison of PubMed, Scopus, web of science, and Google scholar: strengths and weaknesses. **The FASEB journal**, v. 22, n. 2, p. 338-342, 2008.

FAVA, Maurizio. Weight gain and antidepressants. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 61, n. 11, p. 37-41, 2000.

FERNANDES, Gustavo et al. Impacto das intoxicações por antidepressivos tricíclicos comparados aos depressores do “sistema nervoso central”. **Arq Ciênc Saúde**, v. 13, n. 3, p. 117-21, 2006.

FIELD, Mark John et al. Gabapentin and pregabalin, but not morphine and amitriptyline, block both static and dynamic components of mechanical allodynia induced by streptozocin in the rat. **Pain**, v. 80, n. 1-2, p. 391-398, 1999.

FORD, Alexander Charles et al. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. **Gut**, v. 58, n. 3, p. 367-378, 2009.

FRAHNERT, Christine; RAO, Marie Luise; GRASMÄDER, Katja. Analysis of eighteen antidepressants, four atypical antipsychotics and active metabolites in serum by liquid

chromatography: a simple tool for therapeutic drug monitoring. **Journal of Chromatography B**, v. 794, n. 1, p. 35-47, 2003.

FURUKAWA, Toshi A. et al. Imputing missing standard deviations in meta-analyses can provide accurate results. **Journal of clinical epidemiology**, v. 59, n. 1, p. 7-10, 2006.

GARDINER, Sharon J.; BEGG, Evan J. Pharmacogenetics, drug-metabolizing enzymes, and clinical practice. **Pharmacological reviews**, v. 58, n. 3, p. 521-590, 2006.

GILLMAN, P. K. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. **British journal of pharmacology**, v. 151, n. 6, p. 737-748, 2007.

GOLDENBERG, Don et al. A randomized, double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. **Arthritis & Rheumatism**, v. 39, n. 11, p. 1852-1859, 1996.

GOLDENBERG, Don L.; FELSON, David T.; DINERMAN, Hal. A randomized, controlled trial of amitriptyline and naproxen in the treatment of patients with fibromyalgia. **Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology**, v. 29, n. 11, p. 1371-1377, 1986.

GREEN, J. P.; MAAYANI, S. Tricyclic antidepressant drugs block histamine H2 receptor in brain. **Nature**, v. 269, n. 5624, p. 163-165, 1977.

GUYATT, Gordon H. et al. The n-of-1 randomized controlled trial: clinical usefulness: our three-year experience. **Annals of internal medicine**, v. 112, n. 4, p. 293-299, 1990.

HEIKKILA, Richard E.; ORLANSKY, Herbert; COHEN, Gerald. Studies on the distinction between uptake inhibition and release of [3H] dopamine in rat brain tissue slices. **Biochemical pharmacology**, v. 24, n. 8, p. 847-852, 1975.

HENINGER, George R.; CHARNEY, Dennis S.; STERNBERG, David E. Lithium carbonate augmentation of antidepressant treatment. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 4, n. 3, p. 167, 1984.

HERSHMAN, Dawn L. et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. **J Clin Oncol**, v. 32, n. 18, p. 1941-1967, 2014.

HICKS, J. K. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 93, n. 5, p. 402-408, 2013.

HIGGINS, Julian PT et al. (Ed.). **Cochrane handbook for systematic reviews of interventions**. John Wiley & Sons, 2019.

HILLHOUSE TM, PORTER JH. Uma breve história do desenvolvimento de drogas antidepressivas: de monoaminas em glutamato. **Exp Clin Psychopharmacol** 2015; 23 (1): 1-21.

HIRSCH, Michael; BIRNBAUM, Robert J. Tricyclic and tetracyclic drugs: Pharmacology, administration, and side effects. **UpToDate, Bassow, DS (Ed), UpToDate Waltham, MA, 2012.**

HOLROYD, Kenneth A. et al. Management of chronic tension-type headache with tricyclic antidepressant medication, stress management therapy, and their combination: a randomized controlled trial. **Jama**, v. 285, n. 17, p. 2208-2215, 2001.

HORN, Alan S.; COYLE, Joseph T.; SNYDER, Solomon H. Catecholamine uptake by synaptosomes from rat brain: structure-activity relationships of drugs with differential effects on dopamine and norepinephrine neurons. **Molecular Pharmacology**, v. 7, n. 1, p. 66-80, 1971.

HU, Zeping et al. Herb-drug interactions. **Drugs**, v. 65, n. 9, p. 1239-1282, 2005.

JACKSON, Jeffrey L. et al. Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: a meta-analysis. **The American journal of medicine**, v. 108, n. 1, p. 65-72, 2000.

JACKSON, Jeffrey L. et al. Tricyclic antidepressants and headaches: systematic review and meta-analysis. **Bmj**, v. 341, 2010.

JICK, Hershel; KAYE, James A.; JICK, Susan S. Antidepressants and the risk of suicidal behaviors. **Jama**, v. 292, n. 3, p. 338-343, 2004.

KAPTCHUK, Ted J. et al. Sham device v inert pill: randomised controlled trial of two placebo treatments. **Bmj**, v. 332, n. 7538, p. 391-397, 2006.

KATON, Wayne et al. Adequacy and duration of antidepressant treatment in primary care. **Medical care**, p. 67-76, 1992.

KELLY, J. P.; WRYNN, A. S.; LEONARD, B. E. The olfactory bulbectomized rat as a model of depression: an update. **Pharmacology & therapeutics**, v. 74, n. 3, p. 299-316, 1997.

KHAN, Mohammed A.; GERNER, Peter; KUO WANG, Ging. Amitriptyline for prolonged cutaneous analgesia in the rat. **The Journal of the American Society of Anesthesiologists**, v. 96, n. 1, p. 109-116, 2002.

KIRCHHEINER, J. et al. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. **Molecular psychiatry**, v. 9, n. 5, p. 442-473, 2004.

KIRCHHERR, H.; KÜHN-VELTEN, W. N. Quantitative determination of forty-eight antidepressants and antipsychotics in human serum by HPLC tandem mass

spectrometry: a multi-level, single-sample approach. **Journal of Chromatography B**, v. 843, n. 1, p. 100-113, 2006.

KLERMAN, Gerald L. et al. Treatment of depression by drugs and psychotherapy. **American Journal of Psychiatry**, v. 131, n. 2, p. 186-191, 1974.

KOST, Rhonda G.; STRAUS, Stephen E. Postherpetic neuralgia—pathogenesis, treatment, and prevention. **New England Journal of Medicine**, v. 335, n. 1, p. 32-42, 1996.

LANQUILLON, S. et al. Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. **Neuropsychopharmacology**, v. 22, n. 4, p. 370-379, 2000.

LEBOWITZ, Barry D. et al. Diagnosis and treatment of depression in late life: consensus statement update. **Jama**, v. 278, n. 14, p. 1186-1190, 1997.

LEIJON, G.; BOIVIE, J. Central post-stroke pain—a controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. **Pain**, v. 36, n. 1, p. 27-36, 1989.

LEUCHT, Claudia; HUHN, Maximilian; LEUCHT, Stefan. Amitriptyline versus placebo for major depressive disorder. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 12, 2012.

LEWIS, D. W. et al. Practice parameter: evaluation of children and adolescents with recurrent headaches: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. **Neurology**, v. 59, n. 4, p. 490-498, 2002.

LIDBRINK, P.; JONSSON, G.; FUXE, K. The effect of imipramine-like drugs and antihistamine drugs on uptake mechanisms in the central noradrenaline and 5-hydroxytryptamine neurons. **Neuropharmacology**, v. 10, n. 5, p. 521-530, 1971.

LINKOWSKI, Paul et al. 24-hour profiles of adrenocorticotropin, cortisol, and growth hormone in major depressive illness: effect of antidepressant treatment. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 65, n. 1, p. 141-152, 1987.

MAAS, James W. Biogenic amines and depression: Biochemical and pharmacological separation of two types of depression. **Archives of General Psychiatry**, v. 32, n. 11, p. 1357-1361, 1975.

MACFARLANE, Gary J. et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 76, n. 2, p. 318-328, 2017.

MANN, J. John. The medical management of depression. **New England Journal of Medicine**, v. 353, n. 17, p. 1819-1834, 2005.

MANOUSHI, Natalia; SAMANIDOU, Victoria F. Recent advances in the HPLC analysis of tricyclic antidepressants in bio-samples. **Mini Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 20, n. 1, p. 24-38, 2020.

MAX, M. B. et al. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. **Neurology**, v. 37, n. 4, p. 589-589, 1987.

MAX, M. B. et al. Amitriptyline, but not lorazepam, relieves postherpetic neuralgia. **Neurology**, v. 38, n. 9, p. 1427-1427, 1988.

MAX, Mitchell B. et al. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. **New England Journal of Medicine**, v. 326, n. 19, p. 1250-1256, 1992.

MCCLURE, Elliot W.; DANIELS, R. Nathan. Classics in Chemical Neuroscience: Amitriptyline. **ACS chemical neuroscience**, v. 12, n. 3, p. 354-362, 2021.

MCQUAY, H. J. et al. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. **Pain**, v. 68, n. 2-3, p. 217-227, 1996.

MENG, Lei et al. Recent advances in the inverted planar structure of perovskite solar cells. **Accounts of chemical research**, v. 49, n. 1, p. 155-165, 2016.

MERLO, C.; BOHL, L.; CARDA, C.; GOMEZ DE FERRARIS, M.E.; CARRANZA, M. Parotid sialosis: morphometrical analysis of the glandular parenchyme and stroma among diabetic and alcoholic patients, **J. Oral Pathol. Med.** 39 (1) (2010) 10–15.

MILLS, D. C. B.; ROBB, I. A.; ROBERTS, G. C. K. The release of nucleotides, 5-hydroxytryptamine and enzymes from human blood platelets during aggregation. **The Journal of Physiology**, v. 195, n. 3, p. 715-729, 1968.

MIYASAKI, J. M. et al. Practice Parameter: Evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review):[RETIRED]: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. **Neurology**, v. 66, n. 7, p. 996-1002, 2006.

MONSMA, Frederick J. et al. Cloning and expression of a novel serotonin receptor with high affinity for tricyclic psychotropic drugs. **Molecular pharmacology**, v. 43, n. 3, p. 320-327, 1993.

MOORE, R. Andrew et al. Amitriptyline for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 12, 2012.

MORELLO, Candis M. et al. Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. **Archives of internal medicine**, v. 159, n. 16, p. 1931-1937, 1999.

MORRIS, Jeffery B.; BECK, Aaron T. The efficacy of antidepressant drugs: A review of research (1958 to 1972). **Archives of General Psychiatry**, v. 30, n. 5, p. 667-674, 1974.

MURAKAMI, S.; MEALEY, B.L.; MARIOTTI, A.; CHAPPLE, I.L.C. Dental plaque-induced gingival conditions, **J. Clin. Periodontol.** 45 (S20) (2018) S17–S27.



MYNORS-WALLIS, Laurence M. et al. Randomised controlled trial comparing problem solving treatment with amitriptyline and placebo for major depression in primary care. **Bmj**, v. 310, n. 6977, p. 441-445, 1995.

NGUYEN, Tuan et al. Discovery of a novel member of the histamine receptor family. **Molecular pharmacology**, v. 59, n. 3, p. 427-433, 2001.

NII, Tomoko; ISHII, Fumiyoshi. Encapsulation efficiency of water-soluble and insoluble drugs in liposomes prepared by the microencapsulation vesicle method. **International journal of pharmaceutics**, v. 298, n. 1, p. 198-205, 2005.

NISHISHINYA, B. et al. Amitriptyline in the treatment of fibromyalgia: a systematic review of its efficacy. **Rheumatology**, v. 47, n. 12, p. 1741-1746, 2008.

O'CONNOR, Alec B. Neuropathic pain. **Pharmacoeconomics**, v. 27, n. 2, p. 95-112, 2009.

OBATA, Hideaki. Analgesic mechanisms of antidepressants for neuropathic pain. **International journal of molecular sciences**, v. 18, n. 11, p. 2483, 2017.

OMONUWA, Toma S. et al. The pharmacologic management of insomnia in patients with HIV. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 5, n. 3, p. 251-262, 2009.

ONGHENA, Patrick; VAN HOUDENHOVE, Boudewijn. Antidepressant-induced analgesia in chronic non-malignant pain: a meta-analysis of 39 placebo-controlled studies. **Pain**, v. 49, n. 2, p. 205-219, 1992.

PACHER, Pal; KECSKEMETI, Valeria. Cardiovascular side effects of new antidepressants and antipsychotics: new drugs, old concerns?. **Current pharmaceutical design**, v. 10, n. 20, p. 2463-2475, 2004.

PAHIM, Luciane Scherer; MENEZES, Ana MB; LIMA, Rosângela. Prevalência e fatores associados à enxaqueca na população adulta de Pelotas, RS. **Revista de Saúde Pública**, v. 40, n. 4, p. 692-698, 2006.

PANCRAZIO, Joseph J. et al. Inhibition of neuronal Na<sup>+</sup> channels by antidepressant drugs. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 284, n. 1, p. 208-214, 1998.

PAYKEL, E. S. et al. Predictors of therapeutic benefit from amitriptyline in mild depression: a general practice placebo-controlled trial. **Journal of affective disorders**, v. 14, n. 1, p. 83-95, 1988.

PAYKEL, Eugene S. et al. Prevention of relapse in residual depression by cognitive therapy: a controlled trial. **Archives of General Psychiatry**, v. 56, n. 9, p. 829-835, 1999.

PEREIRA, Vitor Silva; HIROAKI-SATO, Vinícius Antonio. A brief history of antidepressant drug development: from tricyclics to beyond ketamine. **Acta neuropsychiatrica**, v. 30, n. 6, p. 307-322, 2018.

- PETRONIJEVIĆ, Milan et al. Low bone mineral density and high bone metabolism turnover in premenopausal women with unipolar depression. **Bone**, v. 42, n. 3, p. 582-590, 2008.
- POND, Susan M.; TOZER, Thomas N. First-pass elimination basic concepts and clinical consequences. **Clinical pharmacokinetics**, v. 9, n. 1, p. 1-25, 1984.
- POWERS, Scott W. et al. Trial of amitriptyline, topiramate, and placebo for pediatric migraine. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 2, p. 115-124, 2017.
- PYTKA, Karolina et al. The role of glutamatergic, GABA-ergic, and cholinergic receptors in depression and antidepressant-like effect. **Pharmacological Reports**, v. 68, n. 2, p. 443-450, 2016.
- RADLEY, David C.; FINKELSTEIN, Stan N.; STAFFORD, Randall S. Off-label prescribing among office-based physicians. **Archives of internal medicine**, v. 166, n. 9, p. 1021-1026, 2006.
- RASQUIN-WEBER, Andree et al. Childhood functional gastrointestinal disorders. **Gut**, v. 45, n. suppl 2, p. II60-II68, 1999.
- RAY, Wayne A.; FOUGHT, Randy L.; DECKER, Michael D. Psychoactive drugs and the risk of injurious motor vehicle crashes in elderly drivers. **American journal of epidemiology**, v. 136, n. 7, p. 873-883, 1992.
- REIMHERR, F. W. et al. Antidepressant efficacy of sertraline: a double-blind, placebo- and amitriptyline-controlled, multicenter comparison study in outpatients with major depression. **The Journal of clinical psychiatry**, 1990.
- REUL, J. M. et al. Chronic treatment of rats with the antidepressant amitriptyline attenuates the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system. **Endocrinology**, v. 133, n. 1, p. 312-320, 1993.
- RIAL, Daniel et al. Depression as a glial-based synaptic dysfunction. **Frontiers in cellular neuroscience**, v. 9, p. 521, 2016.
- RICE, A. S. C. et al. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomised, double blind, placebo controlled study. **Pain**, v. 94, n. 2, p. 215-224, 2001.
- RICHELSON, Elliott; SOUDER, Terry. Binding of antipsychotic drugs to human brain receptors: focus on newer generation compounds. **Life sciences**, v. 68, n. 1, p. 29-39, 2000.
- RICO-VILLADEMOROS, Fernando; SLIM, Mahmoud; CALANDRE, Elena P. Amitriptyline for the treatment of fibromyalgia: a comprehensive review. **Expert review of neurotherapeutics**, v. 15, n. 10, p. 1123-1150, 2015.
- ROSS, S. B.; RENYI, A. L. Inhibition of the uptake of tritiated 5-hydroxytryptamine in brain tissue. **European journal of pharmacology**, v. 7, n. 3, p. 270-277, 1969.

RUSH, A. John et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\* D report. **American Journal of Psychiatry**, v. 163, n. 11, p. 1905-1917, 2006.

SAARTO, Tiina; WIFFEN, Phil J. Antidepressants for neuropathic pain: a Cochrane review. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 81, n. 12, p. 1372-1373, 2010.

SADEGHI, Hossein et al. A study on the mechanisms involving the anti-inflammatory effect of amitriptyline in carrageenan-induced paw edema in rats. **European journal of pharmacology**, v. 667, n. 1-3, p. 396-401, 2011.

SANACORA G, TRECCANI G, POPOLI M. Rumo a uma hipótese glutamato de depressão: Uma fronteira emergente da neuropsicofarmacologia para transtornos de humor. *Neurofarmacologia* 2012; 62 (1): 63-77.

SÁNCHEZ, Connie; HYTTTEL, John. Comparison of the effects of antidepressants and their metabolites on reuptake of biogenic amines and on receptor binding. **Cellular and molecular neurobiology**, v. 19, n. 4, p. 467-489, 1999.

SCHAMBRA, U.B.; GOLDSMITH, J.; NUNLEY, K.; LIU, Y.; HARIRFOROOSH, S.; SCHAMBRA, H.M. Low and moderate prenatal ethanol exposures of mice during gastrulation or neurulation delays neurobehavioral development, **Neurotoxicol. Teratol.** 51 (2015) 1–11.

SCHINDELIN, Johannes et al. Fiji: an open-source platform for biological-image analysis. **Nature methods**, v. 9, n. 7, p. 676-682, 2012.

SCHNEIDER, Joanne; PATTERSON, Mary; JIMENEZ, Xavier F. Beyond depression: Other uses for tricyclic antidepressants. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, v. 86, n. 12, p. 807-814, 2019.

SCHWEDT, Todd J. Chronic migraine. **Bmj**, v. 348, 2014.

SEPPI, Klaus et al. The Movement Disorder Society evidence-based medicine review update: treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. **Movement disorders**, v. 26, n. S3, p. S42-S80, 2011.

SERRETTI, Alessandro et al. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 71, n. 10, p. 979, 2010.

SHERMAN, Arnold D.; SACQUITNE, J. L.; PETTY, Frederick. Specificity of the learned helplessness model of depression. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 16, n. 3, p. 449-454, 1982.

SILBERSTEIN, S. D. et al. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. **Neurology**, v. 78, n. 17, p. 1337-1345, 2012.

SILVERS, Adam R.; SOM, Peter M. Salivary glands. **Radiologic clinics of north America**, v. 36, n. 5, p. 941-966, 1998.

SNYDER, Solomon H.; YAMAMURA, Henry I. Antidepressants and the muscarinic acetylcholine receptor. **Archives of General Psychiatry**, v. 34, n. 2, p. 236-239, 1977.

SPIKER, DUANE G. et al. The pharmacological treatment of delusional depression: part II. **Journal of clinical psychopharmacology**, v. 6, n. 6, p. 339-342, 1986.

SRISURAPANONT, M.; JARUSURASIN, N. Amitriptyline vs. lorazepam in the treatment of opiate-withdrawal insomnia: a randomized double-blind study. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 97, n. 3, p. 233-235, 1998.

STERU, Lucien et al. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. **Psychopharmacology**, v. 85, n. 3, p. 367-370, 1985.

TEICHGRÄBER, Volker et al. Ceramide accumulation mediates inflammation, cell death and infection susceptibility in cystic fibrosis. **Nature medicine**, v. 14, n. 4, p. 382-391, 2008.

THAPA, Purushottam B. et al. Antidepressants and the risk of falls among nursing home residents. **New England Journal of Medicine**, v. 339, n. 13, p. 875-882, 1998.

THOMAS, D. R.; NELSON, D. R.; JOHNSON, A. M. Biochemical effects of the antidepressant paroxetine, a specific 5-hydroxytryptamine uptake inhibitor. **Psychopharmacology**, v. 93, n. 2, p. 193-200, 1987.

THOUR, A.; MARWAHA, R. Amitriptyline. StatPearls. 2021.

THOUR, Amit; MARWAHA, Raman. Amitriptyline. 2019.

UENG, Yune-Fang et al. Cooperativity in oxidations catalyzed by cytochrome P450 3A4. **Biochemistry**, v. 36, n. 2, p. 370-381, 1997.

VAN ECK, Nees Jan; WALTMAN, Ludo. VOSviewer manual. **Manual for VOSviewer version**, v. 1, n. 0, 2011.

VAN ECK, Nees; WALTMAN, Ludo. Software survey: VOSviewer, a computer program for bibliometric mapping. **scientometrics**, v. 84, n. 2, p. 523-538, 2010.

VENKATAKRISHNAN, Karthik; VON MOLTKE, Lisa L.; GREENBLATT, David J. Human drug metabolism and the cytochromes P450: application and relevance of in vitro models. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 41, n. 11, p. 1149-1179, 2001.

WATSON, C. Peter et al. Amitriptyline versus placebo in postherpetic neuralgia. **Neurology**, v. 32, n. 6, p. 671-671, 1982.

WOLF, Sherry et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment strategies. **European journal of cancer**, v. 44, n. 11, p. 1507-1515, 2008.