









O ácido gama-linolênico interage com o canal de cálcio dependente de voltagem humano: aspectos no tratamento da mastalgia

Gamma-linolenic acid interacts with human voltage-gated calcium channel: aspects in the treatment of mastalgia



Gidelson José da Silva Júnior¹  Gisele Evelin de Jesus Arruda¹ 
Ana Carolina de Oliveira Aguiar¹  Lais Cristhinne Sabino Gondim¹ 
Lise Reis Melo²  Joelmir Lucena Veiga da Silva¹ 

¹ Faculdade de Medicina de Olinda. Olinda, Pernambuco, Brasil.

² Hospital Universitário Lauro Wanderley. Universidade Federal da Paraíba. João Pessoa, Paraíba, Brasil.

Resumo

Objetivos: Avaliar a correlação do ácido gama-linolênico (GLA) com o CaV3.2 e comparar com a pregabalina (PGB), como perspectiva de elucidar o mecanismo de ação analgésica do GLA em casos de mastalgia.

Métodos: Refere-se a uma pesquisa quantitativa e experimental, do tipo *in silico*, que empregou como moléculas ligantes o GLA e a PGB, e, como alvo proteico, o canal CaV3.2. Os experimentos de docagem molecular foram realizados no portal DockThor e analisados pelo programa Chimera 1.14. Os resultados das simulações dos ligantes com o CaV3.2 foram organizados pelas afinidades de ligação (AL). Para comparação das AL, foi utilizado o teste “t” e foram considerados significantes valores de $p < 0,05$.

Resultados e discussão: Após 1 milhão de simulações entre GLA e PGB com o CaV3.2, selecionaram-se os três melhores posicionamentos. Não houve diferença significativa entre os valores de AL do GLA e da PGB ($p = 0,15$). Os ligantes se posicionaram dentro do poro do canal e estabelecendo ligações de hidrogênios com os mesmos resíduos de aminoácido e PGB apresentou interação com um outro a mais. **Conclusão:** O GLA é capaz de se ligar ao CaV3.2 de maneira semelhante ao bloqueador controle prega-

Autor correspondente:

Joelmir Lucena Veiga da Silva

E-mail: joelmir.silva@fmo.education

Fonte de financiamento:

Programa de Desenvolvimento Institucional de Iniciação Científica, PRODIIC / Faculdade de Medicina de Olinda, FMO.

Parecer CEP: Não se aplica

Recebido em: 22/05/2024

Aprovado em: 03/04/2025

Como citar: Silva Júnior **GJ**, Arruda **GEJ**, Aguiar **ACO**, Gondim **LCS**, Melo **LR**, Silva **JLV**. O ácido gama-linolênico interage com o canal de cálcio dependente de voltagem humano: aspectos no tratamento da mastalgia. An Fac Med Olinda 2025; 1(13):388 doi: <https://doi.org/10.56102/afmo.2025.388>

balina. As interações químicas mostradas sugerem um possível bloqueio do canal, o que justificaria o efeito no controle da mastalgia pelo ácido gama-linolênico.

Palavras-chave: Ácido gama-linolênico; Mastalgia; Analgésico; Modelagem de drogas; Canal de cálcio dependente de voltagem

Abstract

Objectives: To assess the correlation between gamma-linoleic acid (GLA) and the voltage-gated calcium channel CaV3.2 and compare it with pregabalin (PGB) to elucidate the potential analgesic mechanism of GLA in cases of mastalgia. **Methods:** This quantitative, experimental, *in silico* study employed GLA and PGB as ligand molecules and the CaV3.2 channel as the protein target. Molecular docking experiments were performed using the DockThor platform and analyzed with the Chimera 1.14 software. The results of ligand simulations with CaV3.2 were organized based on binding affinity (BA) and compared using the t-test; p-values < 0.05 were considered statistically significant. **Results and discussion:** After one million simulations of GLA and PGB with CaV3.2, the three best docking poses were selected. No significant differences were observed between BA values of GLA and PGB ($p = 0.15$). Both ligands docked within the pore of the channel, forming hydrogen bonds with the same amino acid residues; PGB established one additional interaction. **Conclusion:** GLA binds to the CaV3.2 channel in a manner similar to the reference blocker PGB. The identified chemical interactions suggest a potential channel blockade, which may explain the analgesic effect of gamma-linolenic acid in the management of mastalgia.

Keywords: Gamma-linoleic acid; Mastalgia; Analgesics; Drug modeling; Voltage-gated calcium channel

INTRODUÇÃO

Mastalgia é um termo utilizado para descrever um episódio de dor nas mamas e é um dos sintomas mais comuns em mulheres em idade reprodutiva, ocorrendo, geralmente, entre 15 e 40 anos. Cerca de 70% das mulheres nesse período etário sofrem com essa condição e procuram ajuda médica. A mastalgia pode se apresentar com intensidade desde leve até severa, como desconforto, peso, aperto ou sensação de queimação capaz de prejudicar as atividades diárias e sociais, interferindo assim na qualidade de vida da paciente.^{1,2}

Diante de achados clínicos e radiológicos normais, aproximadamente 85% das pacientes melhoram apenas com orientação e tranquilização, não necessitando de medicação. No entanto, em torno de 15% delas ainda precisam de tratamento devido ao impacto negativo que essa doença tem na sua vida ou ao aumento da intensidade e frequência dos episódios de dor relatados após a primeira consulta. O tratamento mais adequado pode ser realizado de maneira conservadora e farmacológica.¹⁻³

Um dos primeiros passos do tratamento farmacológico é o uso do óleo de prímula, rico em ácido linoleico, que se transforma em GLA quando absorvido pelo organismo. É uma substância completamente segura, não tóxica e não cancerígena.^{4,5}

O GLA se tornou a substância de primeira escolha no tratamento das mastalgias. A posologia básica é de 1 comprimido de 1.000 mg ao dia (que contém 180 mg de GLA) por um período inicial de 4 a 6 meses.^{6,7} Após absorção sistêmica seguida de metabolização, o GLA é degradado em metabólitos precursores de pequenas moléculas biologicamente ativas (eucanoides como prostaglandinas, leucotrienos e outros derivados), as quais regulam características da atividade celular.⁸ O fato de níveis baixos de GLA e de seus metabólitos resultarem em uma redução dos níveis de prostaglandinas E1 (PGE1) e levarem a uma exagerada resposta do órgão à prolactina explicaria um nível normal de hormônio produzir exagerado efeito, tal como mastalgia intensa. O aumento na formação de PGE1 desliga o efeito periférico da prolactina, que poderia ser efeito do GLA sobre os receptores de membrana e sobre a produção de eucanoides e prostaglandinas.³ Não há relatos científicos de outras vias envolvidas na analgesia promovida pelo GLA, e, por isso, torna-se relevante investigar a participação de canais iônicos como possível alvo.

Os canais CaV são de baixa voltagem e têm importância fundamental no processo de nociceptivo periférico, pois são responsáveis pelo controle da excitabilidade dos neurônios.⁸ Três subtipos de Cav do tipo T têm sido caracterizados, sendo conhecidos como CaV3.1, CaV3.2 e CaV3.3.⁹ Avaliações de distribuição genética regional mostraram que o CaV3.2 está localizado majoritariamente em sítios essenciais da transmissão da dor, como os neurônios sensoriais da raiz dorsal ganglionar e da lâmina superficial do corno dorsal.¹⁰⁻¹² Novos bloqueadores de CaV3.2 são potenciais candidatos a fármacos para o tratamento da dor aguda e crônica.¹³⁻¹⁷

A busca de novos fármacos é um processo extenso e demorado e não se espera necessariamente que ele seja bem-sucedido. Entretanto, a incorporação de avanços tecnológicos atuais tem ajudado a minimizar, principalmente, as várias etapas no desenvolvimento de fármacos. Um exemplo disso é a análise de ancoragem molecular, pois ela reduz custos e tempo, apresenta papel primordial nas pesquisas e revela dados importantes sobre o mecanismo de ação de novas moléculas.^{18,19} Assim, decidiu-se analisar, por meio de ancoragem molecular, se o GLA interage com o canal CaV3.2 e, então, comparar os dados com a pregabalina.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo quantitativo e experimental, do tipo *in silico*. A triagem virtual baseada em ancoragem molecular é um método usado para a descoberta de novos fármacos contra um alvo terapêutico específico e que é capaz de predizer as formas de ligação entre a molécula e o alvo. Esse procedimento também pode identificar potenciais acertos por ancoragem de composto de um banco de dados contra um ou mais receptores de interesse.²⁰⁻²³

Para isso, foram empregadas as estruturas 3D dos ligantes GLA (CID: 5280933) e a PGB (CID: 5486971), um fármaco bloqueador de CaV, obtidas do PubChem. Já o alvo proteico, o canal CaV3.2 humano (PDB: 6KZO), foi obtido do ProteinDataBank. Os experimentos de ancoragem molecular foram realizados no programa DockThor e classificados em ordem crescente de afinidade.²⁴ Nesse programa, os parâmetros do algoritmo DMRTS foram os seguintes: (i) 24 correções de encaixe; (ii) 1 milhão de avaliações por correções de encaixe; (iii) população de 750 indivíduos; e (iv) 20 agrupamentos em cada correção de encaixe. Já a função de pontuação utilizada para a predição da posição foi baseada na soma dos seguintes termos a partir do campo de força MMFF94S: (i) energia de interação intermolecular como a soma de potenciais eletrostáticos e de Van der Waals entre os pares de átomos receptor–ligante; (ii) energia de interação intramolecular calculada como a soma dos potenciais eletrostáticos e de Van der Waals entre 1 e 4 pares de átomos do ligante; e (iii) termo de energia torcional do ligante.

Análises mais detalhadas e a elaboração de imagens foram realizadas nos programas Chimera 1.14 e PyMOL 2.1.

As afinidades de ligação (AL) dos ligantes com o canal foram comparadas empregando-se o teste “t” pelo programa GraphPad Prism (GraphPad Prism, La Jolla, EUA), no qual valores de $p < 0,05$ foram estabelecidos como estatisticamente significantes.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Tabela 1 mostra as AL entre GLA ou PGB com o CaV3.2. O GLA apresentou AL de $-6,9 \pm 0,3$ kcal/mol, valor semelhante à PGB (AL = $-6,4 \pm 0,3$ kcal/mol). Nota-se que não houve diferença estatisticamente significativa ($p = 0,15$), sugerindo que o GLA apresenta afinidade com o canal de maneira similar ao bloqueador padrão. Isso confirma a característica do GLA em se associar a moléculas biológicas, pois se trata de um ácido graxo insaturado e apresenta baixa energia de ligação.^{25,26} A AL do GLA com o CaV3.2 apresentou-se menor que -5 kcal/mol, indicando ter ligação espontânea entre esse ligante e o alvo.²⁷

Tabela 1. Valores de afinidades de ligação entre GLA e PGB com o CaV3.2.

Ligante	Afinidade de ligação (kcal/mol)
GLA	$-6,9 \pm 0,3$
PGB	$-6,4 \pm 0,3$

$p = 0,15$, test-t de Student (GLA vs. PGB)

Simulações análogas foram obtidos entre o canabidiol e o CaV3.2 como possível alvo do canabidiol para o tratamento da dor crônica.²⁸ Apesar da existência dos diferentes CaV tipo T (3.1, 3.2 e 3.3), que são codificados pelos genes CACNA1G, CACNA1H e CACNA1I, respectivamente, eles são demasiadamente semelhantes em estrutura, o que nos leva a sugerir que o

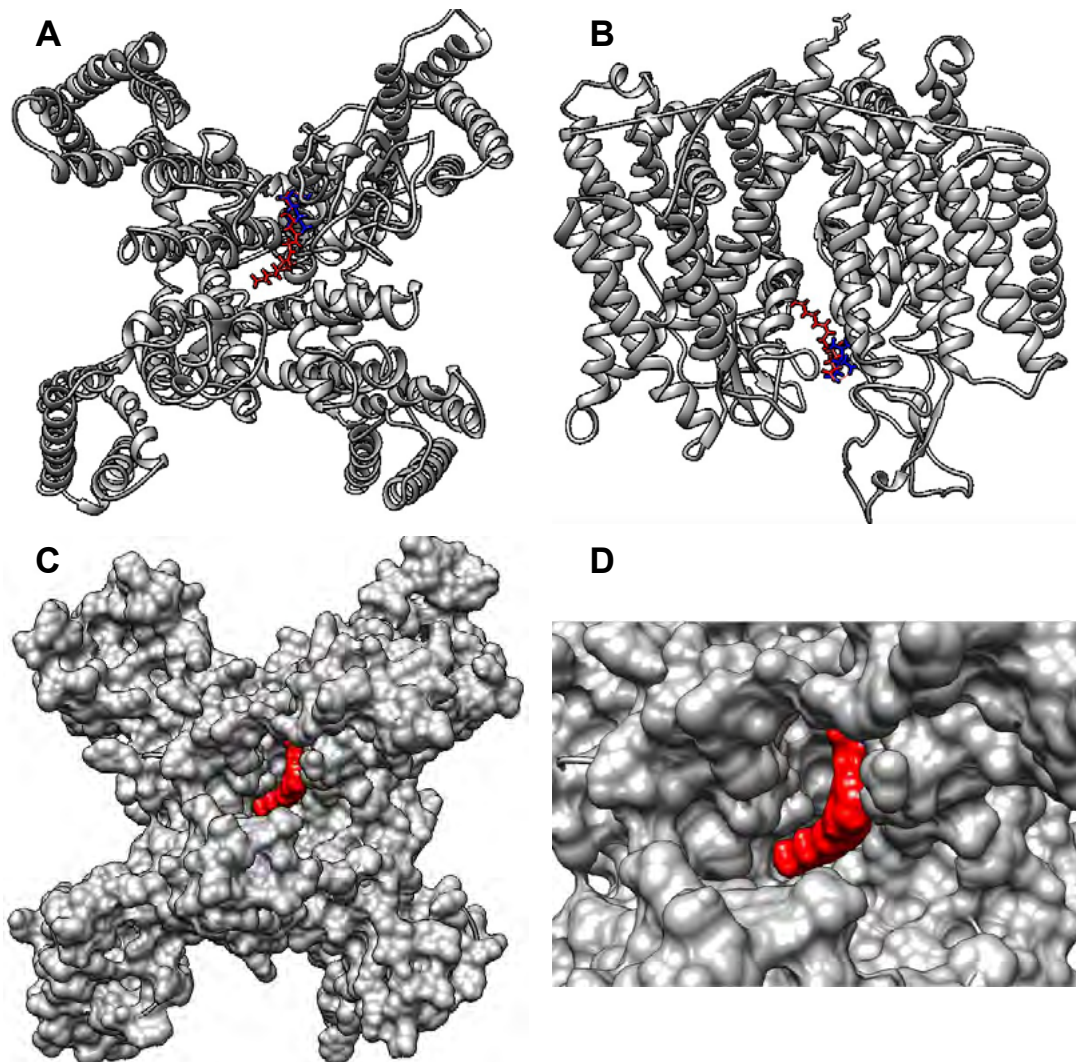
GLA possa ter também afinidade com os demais canais, CaV3.1 e CaV3.3.^{29,30} Outro estudo de ancoragem molecular mostrou interações do GLA com o canal de sódio dependente de voltagem humano 1.7 (NaV1.7), outro canal que também é alvo importante nas terapias para a dor.^{31,32} Isso mostra que o GLA parece ser uma molécula multialvos, provavelmente podendo atuar em outras condições dolorosas, e não apenas na mastalgia.

As análises espaciais 3D mostraram que o GLA e a PGB estavam localizados na mesma posição sobre uma alça do canal CaV3.2 que compõe o seu poro (Figuras 1A e 1B). A longa cadeia carbônica que o GLA possui foi capaz de se estender sobre o poro do canal, parecendo bloqueá-lo (Figuras 1C e 1D). Esse bloqueio do CaV3.2 compromete a entrada de íons de cálcio no neurônio e impede a exocitose de neurotransmissores na fenda sináptica, o que desencadeia, então, o impulso doloroso.¹²

Figura 1. Disposição espacial do GLA e da PGB sobre o CaV3.2.

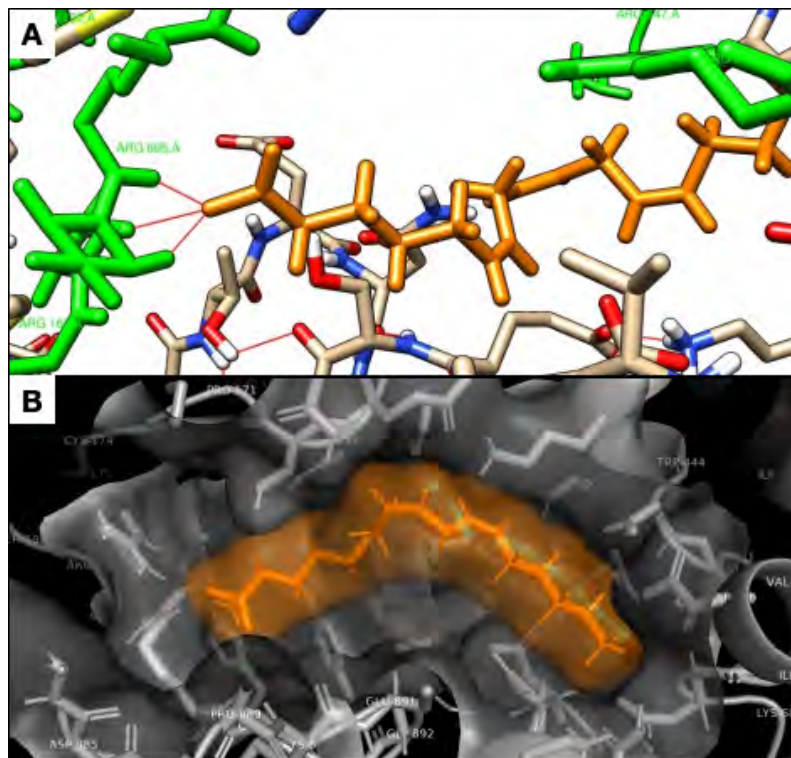
A: visão superior do canal, alças (cinza), GLA (vermelho) e PGB (azul).

B: visão lateral do canal; C e D: representação hidrofóbica.



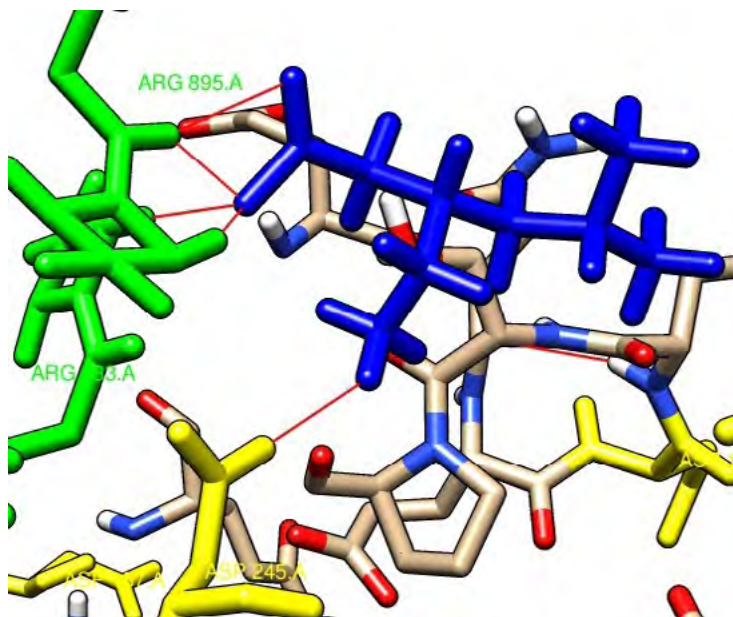
Os sítios de ligação entre GLA e CaV3.2 estavam dentro do poro do canal e podem ser visualizados na Figura 2. Detalhadamente, o GLA fez ligações por pontes de hidrogênio, sendo duas com o resíduo de aminoácido Arg183 e uma com Arg895, com distâncias de 2,2, 1,6 e 1,7 Å, respectivamente, da estrutura molecular do CaV3.2 (Figura 2A). Com relação às ligações hidrofóbicas, o GLA situou-se em um bolsão entre cadeias dos CaV3.2, onde sua longa cadeia alifática interagiu com os resíduos (Ser170, Glu169, Lys446, Asp443, Asn166, Asp690, Asn917, Lys923, Glu891, Pro889, Cys884, Gly894, Tyr241 e His896) que estavam ao redor dessa localização (Figura 2B)

Figura 2. Interações químicas entre GLA (em laranja) e os resíduos de aminoácidos do canal CaV3.2. A: ligações de hidrogênio (linhas em vermelho), aminoácido arginina (verde); B: nuvem eletrônica (interações hidrofóbicas).



Curiosamente, a PGB fez ligações de hidrogênio com os mesmos resíduos aminoácidos, além do Asp245, formando três ligações de hidrogênio com Arg895, uma com Arg183 e uma com Asp245, cujas distâncias foram 1,7, 2,3, 1,8, 1,4 e 2,3 Å, respectivamente (Figura 3). Essas interações químicas entre os mesmos resíduos de aminoácidos que compõem o poro do canal confirmam a sobreposição do GLA comparado ao bloqueador padrão, a PGB, dentro do poro do canal e reforçam o seu provável bloqueio.

Figura 3. Ligações de hidrogênio entre PGB (azul) e os resíduos de aminoácidos do canal CaV3.2. Argina (verde) e aspartato (amarelo).



Outras moléculas candidatas a potenciais analgésicos, a ACT-709478 e a ML218, têm sido analisadas também na estrutura do CaV3.2. Em regiões distintas ao GLA, a ACT-709478 realizou ligações de hidrogênio com os resíduos Ser1805, Asn412 e Gln1848, enquanto a ML218, com Phe1007.³³

A PGB é um bloqueador de CaV e uma das opções terapêuticas no manejo da dor crônica e neuropática^{34,35}, porém seu uso aumenta significativamente o risco de eventos adversos, o que leva à descontinuação do tratamento.³⁶ Dessa forma, os resultados obtidos neste estudo reforçam o uso de medicamentos fitoterápicos à base de GLA no tratamento da mastalgia, em detrimento de bloqueadores clássicos de CaV.

CONCLUSÃO

O ácido gama-linolênico se liga ao poro do CaV3.2 de maneira semelhante ao bloqueador controle pregabalina. Isso sugere um possível bloqueio do poro do canal, o que justificaria o seu efeito no controle da mastalgia, uma vez que o ácido gama-linolênico é o principal componente químico do óleo de prímula, bastante utilizado como adjuvante terapêutico na clínica dessa condição dolorosa.

Estudos futuros, com modelos *in vitro*, serão necessários para confirmar esse mecanismo de ação do ácido gama-linolênico sobre o canal de cálcio dependente de voltagem.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflitos de interesse.

FONTE DE FINANCIAMENTO

Programa de Desenvolvimento Institucional de Iniciação Científica, PRODIIC / Faculdade de Medicina de Olinda, FMO.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

GJSJ, GEJA, ACOA e LCSG: Rascunho original, Investigação, Visualização. **LRM:** Conceituação, Escrita – Revisão e Edição. **JLVS:** Conceituação, Supervisão, Administração do Projeto, Metodologia, Análise Formal, Escrita – Revisão e Edição. Todos os autores aprovaram a versão final encaminhada.

REFERÊNCIAS

1. Olawaiye A, Withiam-Leitch M, Danakas G, Kahn K. Mastalgia: a review of management. *J Reprod Med.* 2005;50(12):933-9. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/7328732_Mastalgia_A_review_of_management
2. Smith RL, Pruthi S, Fitzpatrick LA. Evaluation and management of breast pain. *Mayo Clin Proc.* 2004;79(3):353-72. <https://doi.org/10.4065/79.3.353>
3. Grullon S, Bechmann S. Mastodynia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022;32644675.
4. Dobryniewski J, Szajda SD, Waszkiewicz N, Zwierz K. Kwas gamma-linolenowy (GLA)—znaczenie terapeutyczne [The gamma-linolenic acid (GLA)—the therapeutic value]. *Przegl Lek.* 2007;64(2):100-2. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/5952444_The_gamma-linolenic_acid_GLA--the_therapeutic_value
5. Menke CH, et al. Rotinas em Mastologia. 1ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas Sul; 2000;73.
6. Burbage J, Cameron L. An investigation into the prevalence and impact of breast pain, bra issues and breast size on female horse riders. *J Sports Sci.* 2017;35(11):1091-1097. <https://doi.org/10.1080/02640414.2016.1210818>
7. Functional nutrition and applicability of herbal medicines in the health of women with Premenstrual Syndrome: systematic review. *Brazilian Journal of Health Review* 2022;5(4):12766–12786. <https://doi.org/10.34119/bjhrv5n4-067>
8. Kapoor K, Huang Y-S. Gamma linolenic acid: an antiinflammatory omega-6 fatty acid. *Current Pharmac Biotech* 2006;7:531-534. <https://doi.org/10.2174/138920106779116874>
9. Zamponi GW, Striessnig J, Koschak A, Dolphin AC. The physiology, pathology, and pharmacology of voltage-gated calcium channels and their future therapeutic potential. *Pharm. Rev.* 2015;67(4):821–870. <https://doi.org/10.1124/pr.114.009654>
10. Choi S, Na HS, Kim J, Lee J, Lee S, Kim D, Park J, Chen CC, Campbell KP, Shin HS. Attenuated

- pain responses in mice lacking Ca(V)_{3.2} T-type channels. *Genes Brain Behav.* 2007;6(5):425–431. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2006.00268.x>
11. Talley EM, Cribbs LL, Lee JH, Daud A, Perez-Reyes E, Bayliss DA. Differential distribution of three members of a gene family encoding low voltage-activated (Ttype) calcium channels. *J. Neurosci.* 1999;19(6):1895–1911. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.19-06-01895.1999>
 12. Harding, E.K., Zamponi, G.W. Central and peripheral contributions of T-type calcium channels in pain. *Mol Brain* 15, 39 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13041-022-00923-w>
 13. Kamau PM, Li H, Yao Z, Han Y, Luo A, Zhang H, Boonyarat C, Yenjai C, Mwangi J, Zeng L, Yang S, Lai R, Luo L. Potent CaV_{3.2} channel inhibitors exert analgesic effects in acute and chronic pain models. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2022;153:113310. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113310>
 14. Jarvis MF, Scott VE, McGaraughty S, Chu KL, Xu J, Niforatos W, Milicic I, Joshi S, Zhang Q, Xia Z. A peripherally acting, selective T-type calcium channel blocker, ABT-639, effectively reduces nociceptive and neuropathic pain in rats, *Biochem. Pharmacol.* 2014;89(4):536–544. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2014.03.015>
 15. Ziegler D, Duan WR, G. G, Thomas JW, Nothaft W. A randomized doubleblind, placebo-, and active-controlled study of T-type calcium channel blocker ABT-639 in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain* 2015;156(10):2013–2020. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000263>
 16. Lee M. Z944: a first in class T-type calcium channel modulator for the treatment of pain. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2014;19(2):S11–S12. https://doi.org/10.1111/jns.12080_2
 17. Snutch TP, Zamponi GW. Recent advances in the development of T-type calcium channel blockers for pain intervention. *Br. J. Pharmacol.* 2018;175(12):2375–2383. <https://doi.org/10.1111/bph.13906>
 18. Asiamah I, Obiri SA, Tamekloe W, Armah FA, Borquaye LS. Applications of Molecular Docking in Natural Products-Based Drug Discovery. *Scientific African* 2023;S2468-2276. <https://doi.org/10.1016/j.sciaf.2023.e01593>
 19. Teixeira LR, Silva Júnior JJ, Vieira PHS, Canto MVG, Figueirêdo AGM, Silva JLV. (2021). Tamoxifen inhibits the anion channel induced by *Staphylococcus aureus* α -hemolysin: electrophysiological and docking analysis. *RSD [Internet]*. 2021;10(2):e13010212326. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i2.12326>
 20. Gentile F, Oprea TI, Tropsha A, Cherkasov A, (2023). Surely you are joking, Mr Docking! *Chem. Soc. Rev.* 2023;52:872–878. <https://doi.org/10.1039/D2CS00948J>
 21. Sadybekov AV, Katritch V. Computational approaches streamlining drug discovery. *Nature* 2023;616:673–685. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-05905-z>
 22. Varela-Rial, A., Majewski, M., De Fabritiis, G., (2022). Structure based virtual screening: fast and slow. *WIREs Comput. Mol. Sci.* 2022;12:e1544. <https://doi.org/10.1002/wcms.1544>

23. Bender BJ, Gahbauer S, Lutgens A, Lyu J, Webb CM, Stein RM, Fink EA, Balius TE, Carlsson J, Irwin JJ, Shoichet BK. A practical guide to large-scale docking. *Nature Protoc.* 2021;16:4799–4832. <https://doi.org/10.1038/s41596-021-00597-z>
24. Guedes IA, Silva MMPS, Galheigo M, Krempser E, Magalhães CS, Barbosa HJC, Dardenne LE. DockThor-VS: A Free Platform for Receptor-Ligand Virtual Screening. *Journal of Molecular Biology* 2024;436(17):168548. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2024.168548>
25. Kataria K, Dhar A, Srivastava A, Kumar S, Goyal A. A Systematic Review of Current Understanding and Management of Mastalgia. *Indian J Surg.* 2014;76(3):217–222. <https://doi.org/10.1007/s12262-013-0813-8>
26. Liu ZL, Li L, Ma HL, Zhong QS, Ke JY, Zhang H. Mechanism of action of Zhishi Daozhi decoction in the treatment of diarrhea based on network pharmacology and molecular docking. *Drug Combination Therapy* 2023;5(1):1-8. <https://doi.org/10.53388/DCT20230003>
27. Du G, Qu X, Hu J, Zhang Y, Cai Y. Identification of Taohong Siwu Decoction in Treating Chronic Glomerulonephritis Using Network Pharmacology and Molecular Docking. *Natural Product Communications* 2022;17(11):1-12. <https://doi.org/10.1177/1934578X221139966>
28. Silva Júnior GJ, Arruda GEJ, Lira NBD, Lira NBD, Costa AEA, Morioka CY, Silva JLV. Pharmacological prospection of cannabidiol analgesic action through molecular docking: interactions with voltage-gated sodium channel Nav1.7. *Rsd [Internet].* 2023;12(3):E30340292. <https://doi.org/10.33448/Rsd-V12i3.40292>
29. Harding EK, Zamponi GW. Central and peripheral contributions of T-type calcium channels in pain. *Mol Brain.* 2022;15(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13041-022-00923-w>
30. Weiss N, Zamponi GW. (2020). Genetic T-type calcium channelopathies. *Journal of Medical Genetics* 2020;57(1):1–10. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2019-106163>
31. Silva JLV, Leite AI, Ferreira EN, Silva FM, Pavin JP, Oliveira LC, Marcela Eduarda Leite ME, Araújo MV, Ferreira RN, Lames RJTC, Melo LR. Gamma-linolenic acid interactions with the human voltage-gated sodium channel 1.7 by molecular docking: its role in the action mechanism on mastalgia. *IOSR Journal Of Pharmacy And Biological Sciences* 2023;18,6(3):33-37. DOI: 10.9790/3008-1806033337. Disponível em: <https://www.iosrjournals.org/iosr-jpbs/papers/Vol-18-issue6/Ser-3/G1806033337.pdf>
32. Emery EE, Luiz AP, Wood JN. Nav1.7 and other voltage-gated sodium channels as drug targets for pain relief. *Expert Opinion On Therapeutic Targets* 2016;20(8): 975–983. <http://dx.doi.org/10.1517/14728222.2016.1162295>
33. Huang J, Fan X, Jin X, Lyu C, Guo Q, Liu T, Chen J, Davakan A, Lory P, Yan N. Structural basis for human Cav3.2 inhibition by selective antagonists. *Cell Res* 34, 440–450 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41422-024-00959-8>
34. Taylor CP. Mechanisms of analgesia by gabapentin and pregabalin--calcium channel alpha2-del-

- ta [Cavalpha2-delta] ligands. *Pain* 2009;142(1-2):13-6. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.11.019>
35. Calandre EP, Rico-Villademoros F, Slim M. Alpha2delta ligands, gabapentin, pregabalin and mirogabalin: a review of their clinical pharmacology and therapeutic use. *Expert Rev Neurother.* 2016;16(11):1263-1277. <https://doi.org/10.1080/14737175.2016.1202764>
36. Onakpoya IJ, Thomas ET, Lee JJ, Goldacre B, Heneghan CJ. Benefits and harms of pregabalin in the management of neuropathic pain: a rapid review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ Open.* 2019;9(1):e023600. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023600>