

FISIOPATOLOGIA DA ENXAQUECA

MAURICE B. VINCENT*

RESUMO - A fisiopatologia da enxaqueca ainda não foi completamente elucidada. As principais estruturas envolvidas parecem ser o sistema nervoso central (córtex e tronco cerebral), o sistema trigeminovascular e os vasos correspondentes, outras fibras autonômicas que inervam estes vasos, e os vários agentes vasoativos locais, como a SP, CGRP, NO, VIP, NPY, ACh, NA, NKA, entre outros. A depressão alastrante é o fenômeno neurológico que provavelmente justifica achados experimentais e clínicos na enxaqueca. Ela tem velocidade de propagação semelhante à aura, ativa o núcleo espinal do trigêmeo e está relacionada à liberação de CGRP e NO. Alterações circulatórias detectadas por métodos complementares reforçam o papel da depressão alastrante. A identificação de anormalidades em pelo menos três loci (cromossomas 19 e 1) na enxaqueca hemiplégica familiar ocorreu recentemente. Elas estão relacionadas a anormalidades nos canais de cálcio voltagem dependentes tipo P/Q, específicos do sistema nervoso central, que regulam a liberação de vários neurotransmissores, incluindo possivelmente a serotonina. A exemplo de outras anormalidades neurológicas paroxísticas que resultam da hiperexcitabilidade da membrana plasmática, é possível que a enxaqueca ocorra devido a uma desordem de canais iônicos.

PALAVRAS-CHAVE: enxaqueca, fisiopatologia.

Migraine pathophysiology

ABSTRACT - The pathophysiology of migraine is not yet fully understood. The most important structures involved seem to be the central nervous system (cortex and brain stem), the trigeminovascular system and related cranial arteries, other autonomic fibres innervating such vessels, and various local vasoactive agents, including SP, CGRP, NO, VIP, NPY, ACh, NA, NKA, among others. The spreading depression phenomenon may explain clinical as well experimental findings in migraine. Its propagation velocity mirrors what is found in clinical aura, it may activate the spinal trigeminal nucleus and may induce CGRP and NO release. Circulatory changes detected with various imaging procedures during migraine also support the pathophysiological role of spreading depression. Three abnormal loci (chromosomes 1 and 19) have been recently found in familial hemiplegic migraine. This produces abnormalities in the voltage-dependent P/Q Ca channel, specific for the central nervous system, which regulates the release of various neurotransmitters, probably including serotonin. It is possible that a channelopathy underlies the pathophysiology of migraine, as in other paroxysmal neurological disorders secondary to membrane hyperexcitability.

KEY WORDS: migraine, pathophysiology.

As cefaléias têm aumentado em importância quando comparadas aos grandes temas neurológicos. Sua prevalência elevada determina consequências significativas para bem-estar do indivíduo e para a produtividade de empresas, comunidades e nações. Não obstante, seu mecanismo fisiopatológico ainda não é completamente conhecido.

Muitas foram as hipóteses, mecanismos e causas relacionadas às enxaquecas, tais como alimentos, alergias, vasoespasmos, alterações serotoninérgicas, desordens plaquetárias, desordens da barreira hemato-encefálica, ou origem psicogênica. Evidências indicam que a enxaqueca é uma doença neurológica que se origina na intimidade do sistema nervoso, com bases genéticas.

Setor de Cefaléias, Serviço de Neurologia, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil: *Professor Adjunto. Aceite: 27-julho-1998.

Dr. Maurice B. Vincent - Av. das Américas 1155/504 - 22631-000 Rio de Janeiro RJ - Brasil. Fax +55 21 494 3648. E-mail: vincent@unisy.com.br

ENXAQUECA E VASOS SANGÜÍNEOS

Antigamente, as cefaléias eram consideradas “vasculares” ou “não vasculares”. Esta divisão não é apropriada, embora os vasos possam participar da crise enxaquecosa. Entretanto, não está neles a origem da doença. A vasodilatação, por exemplo por exercício físico sob o sol ou induzida por nitroglicerina, não é necessariamente dolorosa. Tampouco todos os pacientes com afecções cerebrovasculares isquêmicas experimentam dor.

Conforme os estudos iniciais de Graham & Wolff¹, durante 50 anos prevaleceu a idéia de que a aura (fenômeno neurológico focal de natureza principalmente visual, que usualmente antecede a fase dolorosa na crise de enxaqueca) surge devido à vasoconstricção; e a dor, devido à vasodilatação. A teoria vasoespástica de Wolff, aparentemente adequada ao conhecimento da época, passou a ser questionada no início da década passada². Embora durante a aura haja redução do fluxo sanguíneo cerebral regional (rCBF), estudos questionaram a correspondência clara entre a vasoconstricção e a aura ou entre a vasodilatação e a dor. Em 1981, Olesen e cols. usaram ¹³³Xe intracarotídeo e 254 detectores externos acoplados ao crânio para medir o rCBF em pacientes com enxaqueca, encontrando redução durante a aura². Tal redução parecia iniciar de maneira restrita, no polo occipital, avançando progressivamente para outras regiões. Este fenômeno, que aparentemente não respeitava os limites dos territórios vasculares, foi denominado “*spreading oligoemia*”, o que depois foi rebatizado como “*spreading hypoperfusion*” ou hipoperfusão alastrante (HA)². Sua velocidade é surpreendentemente semelhante à propagação de um fenômeno conhecido como “depressão alastrante (DA) de Leão”³. O fato da HA espalhar-se pelo encéfalo sem respeitar a anatomia dos territórios vasculares favorece a existência de um mecanismo neuronal subjacente ao invés de um fenômeno primariamente vascular (Fig 1). Admite-se que a HA represente a repercussão hemodinâmica da DA.

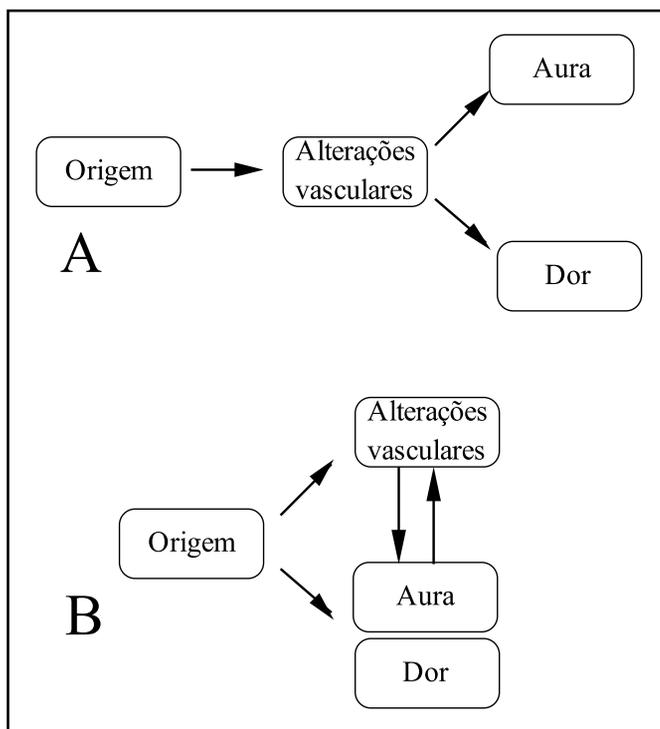


Fig 1. A: A dor e a aura dependeriam de alterações vasculares. B: Alterações vasculares não guardam relação de causa e efeito com a aura ou a dor.

As associações vasoconstricção-aura e vasodilatação-dor não são tão estreitas. O sumatriptan, um agonista serotoninérgico 5-HT_{1B/D} utilizado contra enxaqueca, tem propriedades vasoconstrictoras e reduz a dor ao mesmo tempo em que o calibre dos vasos retorna ao normal⁴. Entretanto, seu mecanismo pode não ser apenas vascular. Nós evidenciamos que o sumatriptan, um anti-enxaquecoso comprovadamente eficaz com propriedades vasoconstrictoras, produz vasodilatação em artérias oftálmicas suínas⁵. Se a resposta encontrada na artéria oftálmica suína for semelhante em humanos, é improvável que este medicamento exerça seu efeito exclusivamente via vasoconstricção naquele leito vascular, mesmo sendo uma droga eficiente contra a cefaléia em salvas.

NEUROTRANSMISSORES E O SISTEMA TRIGEMINOVASCULAR

A acetilcolina (Ach) é conhecida há 70 anos como neurotransmissor parassimpático, e há 30 sabe-se que a noradrenalina (NA) desempenha esta função no simpático. Mesmo antes de se conhecer o conceito de neurotransmissor, há mais de um século já se sabia que a atropina, um anticolinérgico que bloqueia a transmissão muscarínica, não elimina completamente os efeitos do parassimpático nas glândulas salivares. Assim, alguma substância com propriedades vasodilatadoras imune à atropina deveria co-existir com a Ach nestas fibras. Esta dúvida permaneceu até o final da década de 70, quando comprovou-se a co-existência de Ach e peptídeo intestinal vasoativo (VIP) em fibras parassimpáticas⁶. O conceito um neurônio - um transmissor, conhecido como princípio de Dale, ruuiu. A transmissão em uma fibra autonômica envolve não apenas os transmissores clássicos, mas também neuropeptídeos, co-transmissores e neuromoduladores, muitos deles com ação vasomotora. Os neuropeptídeos são, ao contrário dos transmissores convencionais, moléculas proteicas grandes, sintetizadas a partir de precursores em ribossomas no corpo celular e transportados até a periferia, geralmente envolvidos com a produção de efeitos mais prolongados, e liberados em regiões sem especialização sináptica. Sua reposição é, conseqüentemente, mais lenta. Os neurotransmissores clássicos são sintetizados na periferia, próximos ao local de sua liberação, e contam com sistemas de "re-uptake", reposição e efeitos mais rápidos.

Três tipos de fibras nervosas existem na parede dos vasos cranianos, sobretudo entre a adventícia e a média e na adventícia (Fig 2)⁷. Estas fibras apresentam pequenas dilatações sucessivas, tal como contas de um colar, dentro das quais existem substâncias neurotransmissoras vasoativas, liberadas quando há estímulo nervoso. Estes neurotransmissores interagem com substâncias vasoreguladoras presentes no sangue e/ou no vaso, liberadas pelo endotélio, e contribuem para a regulação do tono vascular. As fibras simpáticas, originadas no gânglio cervical superior, contêm, além da NA, o neuropeptídeo Y (NPY), um neurotransmissor com atividade vasoconstrictora⁷. As fibras parassimpáticas, originadas no gânglio esfenopalatino, contêm Ach, seu transmissor convencional vasodilatador endotélio-dependente (vide adiante), e outros elementos, como o VIP, também vasodilatador. Estas fibras são capazes de liberar NO (óxido nítrico)⁸.

As fibras sensitivas também funcionam neste caso como fibras autonômicas eferentes. As fibras trigeminais não-mielínicas do tipo c, além da função ortodrômica, liberam neurotransmissores na periferia por estimulação antidrômica. Seus neurotransmissores incluem a substância P (SP) o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), a dinorfina B, o "pituitary adenylate cyclase activating peptide" (PACAP), além de outras taquiquininas, como a neurokinina A (NKA).

Dependendo do leito, a SP provoca vasodilatação mais modesta e relativamente mais curta, podendo atuar como neuromodulador do tono vascular. O CGRP é um dos vasodilatadores mais potentes que se conhece. Existe em abundância na divisão oftálmica do trigêmeo e causa vasodilatação relativamente intensa e longa⁹. O CGRP também pode ter efeito neuromodulador. Embora não provoque extravasamento proteico, ele pode aumentá-lo por facilitar a ação da SP¹⁰.

A endotelina (ET), o mais potente vasoconstrictor conhecido, inclui três isopeptídeos, a ET-1, a ET-2 e a ET-3, que atuam em dois receptores, ET_A e ET_B¹¹. Este peptídeo, produzido pelo endotélio vascular, tem sido envolvido na fisiopatologia da enxaqueca¹². Nós encontramos níveis elevados de ET-1 em pacientes com cefaléia em salvas, mesmo fora dos ataques¹³, mas não

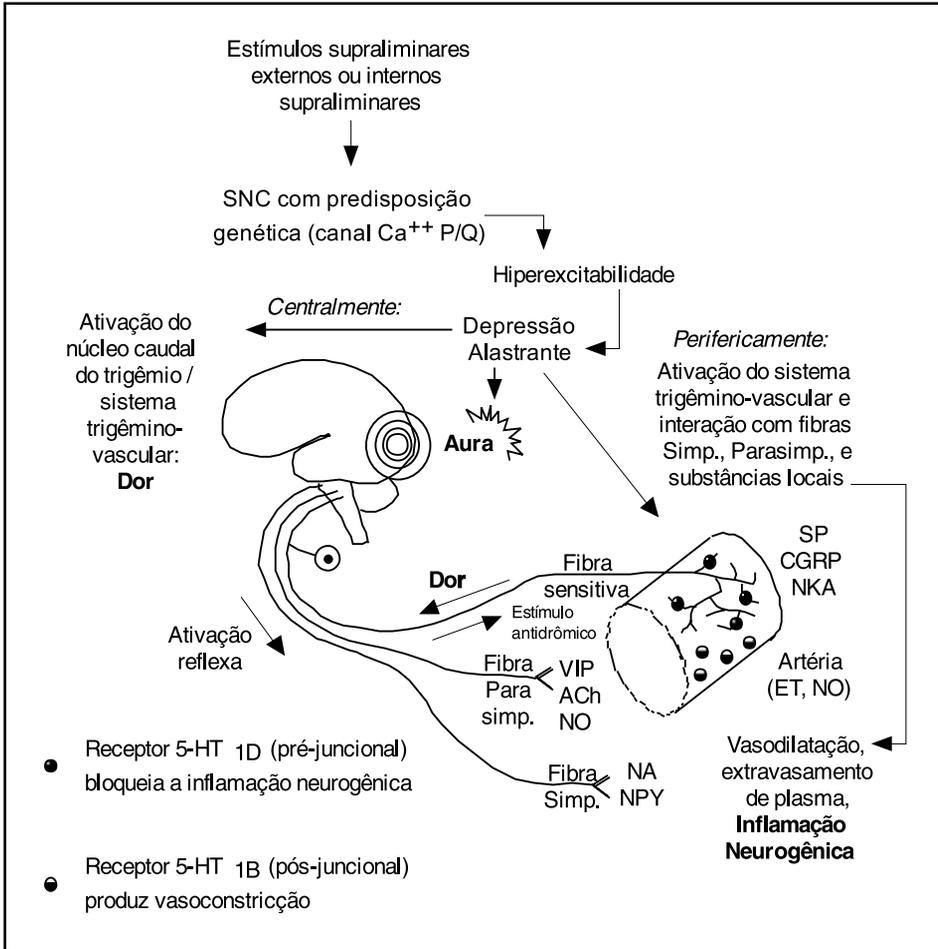


Fig 2. Fibras perivasculares sensitivas, simpáticas e parassimpáticas interagem com agentes vasoativos locais na produção da inflamação neurogênica.

observamos qualquer efeito sobre a depressão alastrante em retinas isoladas de pintos (dados não publicados), o que está de acordo com outros estudos¹⁴.

Em 1980, Furchgott e Zawadzki demonstraram que a vasodilatação induzida por Ach só ocorria com a participação do endotélio¹⁵, secundariamente à liberação do "endothelial derived relaxing factor" (EDRF). Várias substâncias não atuam no músculo liso vascular diretamente, mas induzem a liberação pelo endotélio do outrora chamado EDRF. Evidenciou-se que o EDRF é o óxido nítrico (NO), sintetizado no endotélio a partir da L-arginina por uma enzima chamada NOS ("nitric oxide synthase")¹⁶. Além de servir como um vasodilatador endotélio-derivado, o NO é um neurotransmissor, pois a NOS está presente em fibras nervosas, inclusive as perivasculares¹⁶. Como a inflamação neurogênica (vide abaixo) constitui um modelo experimental ainda não comprovado em humanos, e os principais neuropeptídeos a ela relacionados não causam dor *per se*, Olesen e colaboradores cogitaram a possibilidade do NO constituir uma importante molécula algógena na enxaqueca¹⁷:

1) A ativação via NO e conseqüente estimulação do cGMP (GMP cíclico) causa crises de enxaqueca nos enxaquecosos, ataques de cefaléia em salvas em pacientes com cefaléia em salvas e cefaléias não específicas em outras pessoas;

2) Drogas que são eficientes no tratamento da enxaqueca e outras “cefaléias vasculares”, que não sejam analgésicos gerais, exercem sua atividade inibindo uma ou mais etapas da via NO-cGMP ou antagonizando os efeitos dos metabólitos gerados por esta via;

3) Substâncias que podem causar um ataque de enxaqueca em pessoas susceptíveis, como a nitroglicerina, o fazem ativando a via NO-cGMP ou agindo como agonistas das substâncias em uma ou mais etapas desta via.

4) O hidrocloreto de L-N^Gmetilarginina (546C88), um inibidor da NOS, diminuiu a cefaléia e outros sintomas enxaquecosos em 10 dos 15 pacientes em que esta substância foi utilizada em estudo duplo-cego. Apenas 2 dos 14 indivíduos que receberam placebo melhoraram ($p=0,01$)¹⁸.

É provável que o NO neuronal tenha menor importância na crise enxaquecosa, pois a administração de um inibidor não-seletivo da NOS, como o N-nitro-L-arginina metil éster (L-NAME), que atua tanto na NOS do nervo quanto do endotélio, bloqueia o extravasamento de plasma no modelo da inflamação neurogênica, ao passo que um inibidor seletivo da NOS neuronal (7-nitroindazole) é comparativamente ineficaz¹⁹. Curiosamente, a DA produz uma “*up-regulation*” da NOS endotelial em ratos²⁰, podendo justificar, em parte, uma alteração da susceptibilidade à dor em pacientes enxaquecosos.

INFLAMAÇÃO NEUROGÊNICA

Há mais de 100 anos se sabe que a estimulação do coto distal de uma raiz dorsal seccionada produz, antidromicamente, sinais inflamatórios e vasodilatação: a fibra sensitiva conduz nos dois sentidos. A ativação sensitiva axonal reflexa produz a liberação de neurotransmissores conhecidos por “NANC” (“*nonadrenergic, noncholinergic*”) na periferia⁸. Tal fenômeno existe também nas meninges e seus vasos sanguíneos. A relação funcional das fibras trigeminais com os vasos deu origem à expressão “sistema trigeminovascular”²¹.

Moskowitz e col. desenvolveram um modelo experimental em ratos no qual o estímulo trigeminal induz vasodilatação e extravasamento de plasma. Este fenômeno, secundário à liberação dos transmissores mencionados acima, tem sido considerado na fisiopatologia da enxaqueca (Fig 2).

A primeira evidência da liberação de CGRP no sangue jugular ipsilateral à dor durante ataques de enxaqueca foi obtida por Goadsby e col.²². Este achado veio de encontro às evidências experimentais, em que a estimulação trigeminal provoca liberação de neuropeptídeos²³. Na enxaqueca, porém, não havia liberação de VIP e de SP. O CGRP e a SP podem ser vistos como “marcadores” da atividade trigeminal, e sua detecção indica ativação deste sistema. A Tabela 1 resume os achados sobre alguns neuropeptídeos e cefaléias.

A inflamação neurogênica constitui hoje um modelo experimental para enxaqueca, embora nem sempre os resultados experimentais correspondam às respostas obtidas na clínica. Um antagonista do receptor NK-1 (receptor para SP), por exemplo, o RPR100893, na dose de 20 mg VO, foi ineficaz contra a enxaqueca, embora experimentalmente bloqueasse de forma eficiente a inflamação neurogênica²⁴. O mesmo ocorreu com o bosentan (RO470232, 250 mg EV), um antagonista da endotelina²⁵.

ENXAQUECA E SEROTONINA (5-HIDROXITRIPTAMINA - 5-HT)

A serotonina (5-HT) tem sido implicada na fisiopatologia da enxaqueca há anos. Sicuteri demonstrou, em 1961, que a urina de pacientes enxaquecosos continha maior quantidade de ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA), um metabólito da 5-HT e, desde então, muitas especulações foram feitas a respeito do papel da 5-HT nas cefaléias²⁶. Foi observado que a injeção intramuscular de reserpina, uma substância que provoca a liberação de 5-HT em diferentes regiões, inclusive no sistema nervoso central (SNC), produz sintomas parecidos com enxaqueca em um determinado número de pacientes²⁷. Por outro lado, ataques espontâneos de enxaqueca eram aliviados pela injeção intramuscular de 5-HT. Estas observações, e o conhecido efeito anti-migranoso de drogas com efeitos de alguma maneira ligados à 5-HT, sugerem que esta substância tem seu papel na gênese da doença.

Tabela 1 Principais peptídeos de interesse nas cefaléias

Peptídeo	No. de amino-ácidos	Descobrimto	Local	Efeito no vaso	Mediado pelo receptor	Segundo mensageiro	Antagonista	Nível plasmático na enxaqueca
NPY	36	Tatemoto et al, 1982	Simp	cons	Y ₁ , Y ₂	cAMP/Ca ²⁺	BIBP3226 SR120819A	N
VIP	28	Said & Mutt, 1970	PSimp	dilat	VIP ₁ , VIP ₂	cAMP, K ⁺	-	N
SP	11	Von Euler & Gaddum, 1931	Sens	dilat	NK1	IP ₃ , Ca ²⁺ , PKC	CP96345 SR140333	N
CGRP	37	Rosenfeld et al, 1983	Sens	dilat	CGRP ₁ CGRP ₂	cAMP, K _{ATP}	CGRP(8-37)	↑
ET	21	Yanagisawa et al, 1988	Endot	cons	ET _A	IP ₃ , Ca ²⁺ , PKC	bosentan	↑

NPY, neuropeptídeo Y; VIP, peptídeo intestinal vasoativo; SP, substância P; CGRP, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina; Simp, simpático; Psimp, parassimpático; Sens, fibra sensitiva; Endot, endotélio; cons, constrição; dilat, dilatação; cAMP, AMP cíclico; IP₃, inositol trifosfato; PKC, proteoquinase C; K_{ATP}, canal de K⁺ ATP-sensível; Cef em salvas, cefaléia em salvas; N, normal; ↑, nível aumentado.

No homem, a 5-HT existe em três compartimentos principais: 1) neurônios, 2) células enterocromafins do trato gastrointestinal (nestes dois locais é sintetizada a partir do triptofano proveniente da dieta), 3) plaquetas, que não têm a capacidade de sintetizá-la, captando do plasma a 5-HT proveniente do intestino.

Existem muitos receptores para 5-HT, separados em grupos numerados de 1 a 7. Sua nomenclatura tem sido confusa e frequentemente modificada²⁸. Os receptores da família 1, subdivididos em 5 subtipos (A, B, D, E e F), são os que mais interessam no que se refere ao bloqueio agudo da crise enxaquecosa. Descobriu-se que o receptor 5-HT_{ID} poderia ser dividido em dois outros subtipos: o receptor 5-HT_{IDa}, presente pré-juncionalmente nas fibras sensitivas nervosas perivasculares, e o receptor 5-HT_{IDb}, pós-juncional, presente no músculo liso vascular. Com base em critérios moleculares, foi proposto que o receptor 5-HT_{IDa} fosse denominado receptor 5-HT_{ID} e que o receptor 5-HT_{IDb} passasse a ser simplesmente 5-HT_{IB}. O sumatriptan comporta-se como um agonista 5-HT_{1-like}. Ele tem maior afinidade pelos subreceptores ID e IB (5-HT_{IB/ID}), cuja ativação leva à vasoconstrição²⁹, e pelo receptor F.

A ativação do receptor 5-HT_{IB} provoca vasoconstrição, e esta tem sido uma das explicações para o mecanismo de ação do sumatriptan e outros medicamentos a ele relacionados. Feniuk e col.³⁰ consideraram que “o desenvolvimento do sumatriptan foi baseado na teoria vascular da enxaqueca e o seu alto grau de eficiência no tratamento da enxaqueca reforça o argumento de que a dilatação de vasos cranianos é a causa da cefaléia vascular”. Tal conclusão parece, porém, simplista. Existem receptores 5-HT_{ID} pré-juncionalmente, nas fibras trigeminais, cuja ativação resulta no bloqueio da inflamação neurogênica (Fig 2)³¹. Isto abre a interessante possibilidade do sumatriptan atuar na crise enxaquecosa por vias não relacionadas à vasoconstrição³². Um medicamento com afinidade predominante para o receptor 5-HT_{ID} teoricamente pode ter algum efeito anti-enxaquecoso sem ser vasoconstrictor. A CP122.288 é uma substância deste tipo, com potência 1000 vezes maior que o sumatriptan no bloqueio da inflamação neurogênica e extravasamento de plasma³³.

Há também evidências da atuação do sumatriptan em receptores 5-HT_{IB}. Utilizando ratos

especiais com deficiência deste tipo de receptor, Yu e col. demonstraram que o sumatriptan e o CP92.193 (um agonista 5-HT_{1B} seletivo) não inibiram o extravasamento de plasma no modelo de estimulação elétrica do trigêmeo, o que aconteceu em ratos normais³⁴. Ao contrário, outras substâncias, como a CP122.288 e a di-hidroergotamina, inibiram a reação mesmo nos ratos afetados. É possível que existam outros receptores serotoninérgicos ainda não conhecidos, o que pode justificar eventuais dificuldades para a compreensão do mecanismo de ação dos diversos “triptans”.

Existe um terceiro local onde receptores serotoninérgicos parecem importantes na crise enxaquecosa. Utilizando-se [³H]sumatriptan, sítios de ligação para esta substância no SNC foram mapeados no homem³⁵. As maiores concentrações de receptores para sumatriptan estão, em ordem decrescente, no córtex visual, córtex frontal (camadas IV e V), núcleo do trato solitário e núcleo espinhal do trigêmeo, entre outros locais. Embora o sumatriptan não ultrapasse facilmente a barreira hemato-encefálica, é possível que, durante a crise enxaquecosa, esta droga alcance algum receptor central. É no mínimo curioso o fato de haver muitos receptores no córtex visual, sem dúvida uma região importante na enxaqueca com aura. Embora o sumatriptan seja considerado como um medicamento ineficaz contra a aura enxaquecosa, há um relato no qual a aura foi bloqueada após o seu uso³⁶. Outra evidência de um eventual efeito central do sumatriptan é o fato desta substância bloquear a DA reversivelmente e de maneira dose-dependente em retinas isoladas de pintos³⁷. Este foi o primeiro modelo no qual o sumatriptan mostrou qualquer efeito sobre a DA. A importância deste modelo está no fato da reação não envolver vasos sanguíneos, posto que não estão presentes nesta preparação. O córtex visual é particularmente rico em receptores 5-HT_{1B}, cuja função ainda é desconhecida. A presença de receptores no núcleo do trato solitário e no núcleo do trigêmeo pode estar relacionada aos efeitos anti-emético e anti-doloroso do sumatriptan, respectivamente. Foi demonstrado que o zolmitriptan (311C90), uma substância análoga que cruza melhor a barreira hemato-encefálica, inibe experimentalmente a atividade trigeminovascular por ação central³⁸.

ENXAQUECA E DEPRESSÃO ALASTRANTE

Lashley, estudou elegantemente sua própria aura. A maneira pela qual as desordens visuais se deslocavam pelo campo visual o fizeram concluir que elas seriam produzidas por algo que se propagava pelo córtex visual primário a uma velocidade de 3 mm/min³⁹. A origem da enxaqueca era desconhecida, sendo sua conclusão intuitiva.

Pouco depois, em 1944, estudando eletrofisiologia no córtex de coelhos em Harvard, o Professor Aristides Leão, do Instituto de Biofísica da Universidade Federal do Rio de Janeiro, observou um fenômeno de depressão da atividade elétrica que, quando experimentalmente induzido, propagava-se pelo córtex em todas as direções, tal como as ondas produzidas em uma poça serena por uma pedra nela atirada³. Este fenômeno foi denominado “depressão alastrante”, ou “*spreading depression of Leão*”. Como a velocidade de propagação da DA era semelhante à velocidade de propagação do fenômeno cortical que Lashley observara, Leão sugeriria posteriormente que a DA poderia estar relacionada à fisiopatologia da enxaqueca⁴⁰.

Após anos de relativo esquecimento, na década de 80 a DA voltou a frequentar as teorias fisiopatológicas para enxaqueca. A HA tinha uma velocidade de propagação de $2,2 \pm 0,3$ mm/min. Este valor, embora ligeiramente menor, era semelhante aos descritos por Lashley e Leão. A DA é a possibilidade mais atraente para explicar tais sintomas, face aos conhecimentos atuais, embora sua participação na crise enxaquecosa ainda tenha aspectos obscuros.

Moskowitz e col. demonstraram que a passagem da depressão alastrante provoca a expressão de *c-fos* no núcleo do trigêmeo⁴¹. O pró-oncogene *c-fos* constitui um marcador não específico da ativação neuronal. Estas experiências estabeleceram a ligação entre a DA e a ativação do sistema trigeminovascular. Em outro estudo, porém, a expressão de *c-fos* no núcleo caudal do trigêmeo por DA induzida por injeções de KCl (1M, 5 µL) no hemisfério direito de ratos não se correlacionou com a DA, e sim com as injeções⁴². Noutro estudo interessante, a dilatação dos vasos arteriais na pia-máter de gatos foi medida após a indução de DA⁴³, estabelecendo-se a ligação entre a DA e a

HA. Esta dilatação era produzida, ainda que parcialmente, pelo CGRP. Entretanto, a DA não levou à detecção de CGRP no sangue jugular de gatos⁴⁴. Entretanto, é possível que os níveis de CGRP liberados pela DA sejam inferiores aos necessários para sua detecção à distância. Alternativamente, pode-se especular que o CGRP detectado na jugular de pacientes enxaquecosos não se origina a partir da passagem da DA, mas por ativação mais intensa do sistema trigeminovascular por algum outro mecanismo. O real papel da DA na ativação trigeminovascular ainda necessita de esclarecimentos adicionais.

Um dos argumentos mais fortes contra o envolvimento da DA na enxaqueca tem sido a falta de uma demonstração inquestionável de sua existência em humanos, *in vivo*. Recentemente, porém, evidências em contrário foram obtidas no córtex frontal de um paciente em coma após traumatismo crânio-encefálico⁴⁵.

ENXAQUECA E NEUROIMAGEM

Um dos estudos mais interessantes em enxaquecas foi publicado por Woods et al. a partir de informações colhidas ao acaso utilizando a tomografia por emissão de pósitrons (PET) para medir o rCBF⁴⁶. Um dos controles relatou, na 6ª medição de um total que 12 medições sucessivas a intervalos regulares de 12 minutos, o aparecimento de náuseas, vômitos, foto e fonofobia, além de cefaléia unilateral, sem aura. Havia redução do rCBF a partir da 7ª medição, inicialmente nos lobos occipitais, com redução do rCBF mais anteriormente nas medidas subsequentes. As alterações eram de curta duração, retornando ao normal após 15 minutos. A paciente tinha história de enxaqueca. Esta foi a primeira demonstração da HA “*in vivo*” em um ataque espontâneo de enxaqueca medido por PET, confirmando os achados do grupo da Dinamarca. O estudo de Woods et al. mostra que a HA (e provavelmente a própria DA) ocorre também na enxaqueca sem aura, talvez de forma sub-clínica, abaixo do limiar de exteriorização sintomática da aura.

O segundo estudo utilizando PET de grande importância para a fisiopatologia da enxaqueca foi publicado no ano seguinte por Weiller et al.⁴⁷. Nove pacientes com enxaqueca sem aura foram estudados até 6 horas depois do início de um ataque espontâneo. O rCBF foi medido antes da administração de sumatriptan (6 mg SC) e depois da redução dos sintomas após administração deste medicamento. O rCBF aumentou significativamente em várias regiões do tronco cerebral. Em algumas áreas (substância cinzenta peri-aquedutal, formação reticular mesencefálica e locus ceruleus), o aumento do rCBF permaneceu mesmo após o uso do sumatriptan e o desaparecimento completo da sintomatologia enxaquecosa. Isto indica que tal alteração não decorre da presença da dor. Como o sumatriptan tem meia-vida relativamente curta, tal achado pode também explicar porque alguns pacientes necessitam de uma dose extra do medicamento após o reaparecimento do ataque, talvez por haver ainda atividade no tronco cerebral. É possível que as áreas detectadas neste estudo possam constituir um “centro da enxaqueca”, de onde impulsos anormais facilitariam o desenvolvimento dos ataques.

Utilizando-se novas técnicas de imagem por ressonância magnética, denominadas DWI (“*diffusion-weighted imaging*”) e PWI (“*perfusion-weighted imaging*”), é possível estimar-se o rCBF “on-line”. Segundo Flippen & Welch, Sorensen et al. estudaram ataques espontâneos de enxaqueca utilizando estas técnicas⁴⁸. Quatro dos 5 pacientes estudados apresentaram redução significativa da perfusão regional, sem alterações à DWI.

Usando magnetoencefalografia (MEG), Barckley et al. detectaram alterações em enxaquecosos⁴⁹. As ondas tipo “*slow field changes*” foram semelhantes às observadas durante experimentos induzindo-se DA em coelhos. Os autores consideraram que as “*large amplitude waves*” representariam despolarizações neuronais focais cujo alastramento era limitado pela descontinuidade dos sulcos corticais. Sua presença seria uma evidência indireta da presença da DA.

A espectroscopia por ressonância magnética é um método de imagem que permite averiguar parâmetros metabólicos e energéticos “*in vivo*”. A espectrometria por fósforo (³¹P-MRS), utilizada na enxaqueca pela primeira vez por Welch e col.⁵⁰, tem sido estudada em pacientes com enxaqueca, demonstrando a existência de uma desordem do metabolismo energético, talvez de origem

mitocondrial. As diferentes razões entre os picos detectados pela espectroscopia podem fornecer informações metabólicas indiretas, como por exemplo o pH intracelular. As razões PCr/Pi, PCr/TP e Pi/TP (PCr: fosfocreatina. Pi: fosfato inorgânico. TP: fósforo total) são usadas para se estudar o metabolismo energético. Enxaquecosos têm significativa redução das razões PCr/Pi e PCr/TP, além de aumento da razão Pi/TP. Isto é compatível com a perda de fosfatos de alta energia (PCr), e um aumento dos fosfatos de pequena energia (Pi), sem alteração nos níveis de ATP. Tais alterações, detectadas principalmente nas regiões mais anteriores do cérebro, foram mais marcadas nos pacientes com enxaqueca com aura. Concluiu-se que o metabolismo está alterado no córtex dos enxaquecosos, e que esta alteração não se deve à isquemia cerebral, pois o pH não foi modificado. Welch sugeriu que tais alterações podem ser devidas à DA, já que níveis diminuídos de PCr foram detectados em modelos animais experimentais de DA.

Se as mitocôndrias dos enxaquecosos não funcionam adequadamente, isto pode ter alguma ligação com outras condições. Pacientes com MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes), uma encefalopatia mitocondrial geneticamente determinada, sofrem quase na sua totalidade de crises enxaquecosas.

ENXAQUECA E GENÉTICA

Familiares de enxaquecosos sem aura têm um risco 1,9 vezes maior de ter esta desordem e apenas 1,4 vezes maior de sofrer enxaqueca com aura⁵¹. Familiares de pacientes com enxaqueca com aura não têm tendência maior à enxaqueca sem aura, sugerindo especificidade na transmissão⁵¹. Outro estudo recente avaliou que familiares de primeiro grau de enxaquecosos teriam 50% mais chance de apresentar a doença, todavia não significativo⁵². Estudos em gêmeos têm também confirmado a importância da influência genética na enxaqueca⁵³.

Uma das maneiras de se avaliar a genética das enxaquecas é estudar a co-morbidade entre esta doença e outras desordens hereditárias. Especulativamente, se em determinada doença genética a ocorrência de enxaquecas é maior, abre-se a possibilidade de “links” próximos ou mutações diferentes no mesmo gene provocarem ambas as doenças. Uma doença cerebrovascular familiar denominada “CADASIL” (*cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*) foi identificada recentemente, estando sua ocorrência ligada ao cromossoma 19p12⁵⁴. Curiosamente, pacientes com CADASIL podem sofrer consideravelmente mais enxaqueca com aura do que a população geral⁵⁵. Em uma análise de 45 pacientes pertencentes a 7 famílias com CADASIL, a enxaqueca com aura estava presente em 22%⁵⁶. A associação entre a “enxaqueca hemiplérgica familiar” (EHF), com mais de 40 famílias descritas, e o cromossoma 19, foi confirmada em 1994⁵⁷. Em 1996, quatro mutações diferentes na subunidade α_1 de um canal de cálcio voltagem-dependente tipo P/Q, específico do cérebro, mapeadas no gene CACNL1A4 do cromossoma 19p13.1, foram identificadas em 4 famílias com EHF⁵⁸. O canal P/Q, voltagem dependente, regula a liberação de vários neurotransmissores, possivelmente incluindo a serotonina. Logo verificou-se novos loci no cromossoma 1q21-23⁵⁹ e 1q31⁶⁰. A enxaqueca pode ser classificada como uma “channelopathy” (“canalopatia”, ou desordem de um canal), como outras anormalidades paroxísticas da neurologia.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na enxaqueca, a alteração genética de um canal de cálcio cerebral específico provoca um estado de hiperexcitabilidade, com metabolismo cerebral anormal, que torna o SNC mais susceptível a estímulos externos (como luminosos e alimentares) e internos (stress emocional, por exemplo). Áreas específicas na porção média do tronco cerebral se tornam particularmente excitáveis, funcionando como centros geradores das crises. Náuseas e vômitos decorrem da excitação do núcleo do trato solitário. A DA, que surge em decorrência da hiperexcitabilidade do córtex cerebral, leva à ativação do sistema trigeminovascular, tanto nos vasos da periferia quanto do núcleo trigeminal no tronco cerebral, o que provoca dor. Eventualmente, a DA pode ser subclínica, provocando, neste

caso, a enxaqueca sem aura. Se clinicamente manifestada, a DA corresponderá à aura enxaquecosa, cuja natureza (visual, motora, sensitiva, etc) variará de acordo com a(s) área(a) cortical(ais) atingida(s). Nas meninges, a inflamação neurogênica provoca a liberação de substâncias neurotransmissoras vasodilatadoras, como o CGRP e a SP, que interagem com outras substâncias liberadas localmente pelo próprio vaso e por fibras nervosas de outra origem, reflexamente. Estas substâncias incluem outros peptídeos, o NO, ACh, 5-HT, entre outras. A excitação do sistema trigeminal caminha antidromicamente pelas redes perivasculares, difundindo o processo de inflamação neurogênica. Ortodromicamente, os estímulos trigeminais atingem o tálamo e posteriormente o córtex cerebral, contribuindo para a dor.

A enxaqueca não é caracterizada pela presença de cefaléia mas pelo estado de susceptibilidade constante que torna o enxaquecoso permanentemente sujeito a uma crise, mediante fatores desencadeantes. Para que o fator desencadeante possa eventualmente provocar uma crise (e não é obrigatório que o faça sempre), é necessária a pré-existência da susceptibilidade enxaquecosa, comum a todos os doentes.

REFERÊNCIAS

- Graham JG, Wolff HG. Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate. *Arch Neurol Psychiatry* 1938;39:737-763.
- Olesen J, Larsen B, Lauritzen M. Focal Hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Ann Neurol* 1981;9:344-352.
- Leão AAP. Spreading depression of activity in cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944;7:359-390.
- Friberg L, Olesen J, Iversen HK, Sperling B. Migraine Pain associated with middle cerebral artery dilatation: reversal by sumatriptan. *Lancet* 1991;338:13-17.
- Vincent MB, White LR, Bakken IJ, Sjaastad O. Sumatriptan relaxes isolated porcine ophthalmic artery, but inhibits VIP-induced relaxation. *Cephalalgia* 1993;13:378-382.
- Lundberg JM, Hökfelt T, Schultzberg M, Uvnäs-Wallensten K, Köhler C, Said SI. Occurrence of vasoactive intestinal polypeptide (VIP)-like immunoreactivity in certain cholinergic neurons of the cat: evidence from combined immunohistochemistry and acetylcholinesterase staining. *Neuroscience* 1979;4:1539-1559.
- Uddman R, Edvinsson L. Neuropeptides in the cerebral circulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1989;1:230-252.
- Lundberg JM. Pharmacology of cotransmission in the autonomic nervous system: integrative aspects on amines, neuropeptides, adenosine triphosphate, aminoacids and nitric oxide. *Pharmacol Rev* 1996;48:113-178.
- Vincent MB, White LR, Elsäas T, Qvigstad G, Sjaastad O. Substance P augments the rate of vasodilation induced by calcitonin gene-related peptide in porcine ophthalmic artery in vitro. *Neuropeptides* 1992;22:137-141.
- Le Greves P, Nyberg F, Terenius L, Hökfelt T. Calcitonin gene related peptide is a potent inhibitor of substance P degradation. *Eur J Pharmacol* 1985;115:309-311.
- Sakurai T, Yanagisawa M, Masaki T. Molecular characterization of endothelin receptors. *Trends Pharmacol Sci* 1992;13:103-108.
- Gallai V, Sarchielli P, Firenza C, et al. Endothelin-1 in migraine and tension-type headache. *Acta Neurol Scand* 1994;89:47-55.
- White LR, Vincent MB, Arcanjo HMG, Araújo PLM, Stovner LJ, Aasly J. Increased plasma level of endothelin-1 in cluster headache. In: Olesen J, Edvinsson L (eds). *Frontiers in headache research, Vol 7. Headache pathogenesis: monoamines, neuropeptides, purines, and nitric oxide.* Philadelphia: Lippincott-Raven 1997;211-214.
- Goabsby PJ, Adner M, Edvinsson L. Characterization of endothelin receptors in the cerebral vasculature and their lack of effect on spreading depression. *J Cer Blood Flow Metab* 1996;16:698-704.
- Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-376.
- Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991;43:109-141.
- Olesen J, Thomsen LL, Lassen LH, Olesen JJ. The nitric oxide hypothesis of migraine and other vascular headaches. *Cephalalgia* 1995;15:94-100.
- Lassen LH, Ashina M, Christiansen I, et al. Nitric oxide synthase inhibition: a new principle in the treatment of migraine attacks. *Cephalalgia* 1998;18:27-32.
- Limmroth V, Cutrer FM, Moskowitz MA. Neurotransmitters and neuropeptides in headache. *Curr Opin Neurol* 1996;9:206-210.
- Chopp M, Chen Q, Zhang ZG, Bodzin G, Welch KMA. Nitric oxide synthase is induced in cerebral endothelial cells by spreading depression (Abstract). *Cephalalgia* 1983;13[Suppl 13]:116.
- Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain. *Ann Neurol* 1984;16:157-168.
- Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the circulation of humans during migraine headaches. *Ann Neurol* 1990;28:183-187.
- Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Release of vasoactive peptides in the external circulation of humans and the cat during activation of the trigeminovascular system. *Ann Neurol* 1988;23:193-196.
- Diener HC, for the RPR 100893/201 Migraine Study Group. Substance P antagonist RPR 100893/201 is not effective in human migraine attacks (Abstract). Sixth International Headache Research Seminar, Copenhagen, Denmark 1995.

25. May A, Gijsman HJ, Wallöfer A, Jones R, Diener HC, Ferrari MD. Endothelin antagonist bosentan blocks neurogenic inflammation, but is not effective in aborting migraine attacks. *Pain* 1996;67:375-378.
26. Ferrari MD, Saxena PR. On serotonin and migraine: a clinical and pharmacological review. *Cephalalgia* 1993;13:151-165.
27. Kimball RW, Friedman AP, Vallejo E. Effect of serotonin in migraine patients. *Neurology* 1960;10:107-111.
28. Hoyer D, Clarke DE, Fozard JR, et al. International union of pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (serotonin). *Pharmacol Rev* 1994;46:157-203.
29. Jansen I, Edvinsson L, Mortensen A, Olesen J. Sumatriptan is a potent vasoconstrictor of human dural arteries via a 5-HT₁-like receptor. *Cephalalgia* 1992;12:202-205.
30. Feniuk W, Humphrey PP, Perren MJ, Connor HE, Whalley ET. Rationale for the use of 5-HT₁-like agonists in the treatment of migraine. *J Neurol* 1991;238 (Suppl 1):S57-S61.
31. Buzzi MG, Moskowitz MA. The antimigraine drug, sumatriptan (GR43175), selectively blocks neurogenic plasma extravasation from blood vessels in dura mater. *Br J Pharmacol* 1990;99:202-209.
32. Moskowitz MA. Neurogenic versus vascular mechanisms of sumatriptan and ergot alkaloids in migraine. *Trends Pharmacol Sci* 1992;13:307-311.
33. Beattie DT, Connor HE. The pre- and postjunctional activity of CP-122,288, a conformationally restricted analogue of sumatriptan. *Eur J Pharmacol* 1995;276:271-276.
34. Yu XJ, Waeber C, Castanon N, et al. 5-Carboxamido-tryptamine, CP-122,288 and dihydroergotamine but not sumatriptan, CP-93,129, and serotonin-5-O-carboxymethyl-glycyl-tyrosinamide block dural plasma protein extravasation in knockout mice that lack 5-hydroxytryptamine 1B receptors. *Molec Pharmacol* 1996;49:761-765.
35. Pascual J, del Arco C, Romón T, del Olmo E, Castro E, Pazos A. Autoradiographic distribution of [³H]Sumatriptan-binding sites in post-mortem human brain. *Cephalalgia* 1996;16:317-322.
36. Clifford Rose F. Sumatriptan arrests migraine aura. *Headache* 1992;32:365-366.
37. Maranhão-Filho PA, Martins-Ferreira H, Vincent MB, Ribeiro LJC, Novis SAP. Sumatriptan blocks spreading depression in isolated chick retina. *Cephalalgia* 1997;17:822-825.
38. Goadsby PJ, Hoskin KJ. Inhibition of trigeminal neurons by intravenous administration of the serotonin (5-HT)1B/D receptor agonist zolmitriptan (311C90): are brain sites therapeutic target in migraine? *Pain* 1996;67:355-359.
39. Lashley KS. Patterns of cerebral integration indicated by the scotomas of migraine. *Arch Neurol Psychiatry* 1941;46:259-264.
40. Leão AAP, Morison RS. Propagation of spreading cortical depression. *J Neurophysiol* 1945;8:33-45.
41. Moskowitz MA, Nozaki K, Kraig RP. Neocortical spreading depression provokes the expression of c-fos protein-like immunoreactivity within trigeminal nucleus caudalis via trigeminovascular mechanisms. *J Neurosci* 1993;13:1167-1177.
42. Ingvarvden BK, Laursen H, Olsen UB, Hansen AJ. Possible mechanism of c-fos expression in trigeminal nucleus caudalis following cortical spreading depression. *Pain* 1997;72:407-415.
43. Wahl M, Schilling L, Parsons AA, Kaumann A. Involvement of calcitonin gene-related peptide (CGRP) and nitric oxide (NO) in the pial artery dilatation elicited by cortical spreading depression. *Brain Res* 1994;637:204-210.
44. Piper RD, Edvinsson L, Ekman R, Lambert GA. Cortical spreading depression does not result in the release of calcitonin gene-related peptide into the external jugular vein of the cat: relevance to human migraine. *Cephalalgia* 1993;13:180-183.
45. Mayevsky A, Doron A, Manor T, Meilin S, Zarchin N, Ouaknine GE. Cortical spreading depression recorded from the human brain using a multiparametric monitoring system. *Brain Res* 1996;740:268-274.
46. Woods RP, Iacoboni M, Mazziotta JC. Bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *N Engl J Med* 1994;331:1689-1692.
47. Weiller C, May A, Limmroth V, et al. Brain stem activation in human migraine attacks. *Nature Med* 1995;1:658-660.
48. Flippen C, Welch KMA. Imaging the brain of migraine sufferers. *Curr Opin Neurol* 1997;10:226-230.
49. Barkley GL, Tepley N, Nagel-Leiby S, Moran JE, Simkins RT, Welch KMA. Magnetoencephalographic studies of migraine. *Headache* 1990;30:428-434.
50. Welch KMA, Levine SR, D'Andrea G, Helpert JA. Brain pH in migraine: an in vivo phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy study. *Cephalalgia* 1988;8:273-277.
51. Russell MB, Olesen J. Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *BMJ* 1995;311:541-544.
52. Stewart WF, Staffa J, Lipton RB, Ottmann R. Familial risk of migraine: a population-based study. *Ann Neurol* 1997;41:166-172.
53. Honkasalo ML, Kaprio J, Winter T, Hekkila K, Sillanpaa M, Koskenvuo M. Migraine and concomitant symptoms among 817 adult twin pairs. *Headache* 1995;35:70-78.
54. Jung HH, Bassetti C, Tournier-Lasserre E, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: a clinicopathological and genetic study in a Swiss family. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59:138-143.
55. Verin M, Rolland Y, Landgraf F, et al. New phenotype of the cerebral autosomal dominant arteriopathy mapped to chromosome 19: migraine as the prominent clinical feature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59:579-585.
56. Chabriat H, Vahedi K, Iba-Zizen MT, et al. Clinical spectrum of CADASIL: a study of 7 families. *Lancet* 1995;346:934-939.
57. Terwindt GM, Haan J, Ophoff RA, Frants RR, Ferrari MD. The quest for migraine genes. *Curr Opin Neurol* 1997;10:221-225.
58. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. *Cell* 1996;87:543-552.
59. Ducros A, Joutel A, Vahedi K, et al. Mapping of a second locus for familial hemiplegic migraine to 1q21-23 and evidence of further genetic heterogeneity. *Ann Neurol* 1997;42:885-890.
60. Gardner K, Barmada MM, Ptacek LK, Hoffman EP. A new locus for hemiplegic migraine maps to chromosome 1q31. *Neurology* 1997;49:1231-1238.