

MARGARIDA MARTINS OLIVEIRA¹
CARMEN BRÁS-SILVA^{1,2}

ENXAQUECA: FISIOPATOLOGIA E FACTORES ALIMENTARES DESENCADEANTES

Resumo

A enxaqueca é uma doença neurovascular crónica caracterizada por ataques de cefaleia episódicos e incapacitantes com sintomas autonómicos associados. Os mecanismos relacionados com a sua fisiopatologia ainda não estão completamente esclarecidos, mas a inflamação neurogénica, a alteração no sistema serotoninérgico e a vasodilatação das artérias meníngeas parecem ser os principais responsáveis pela dor. A enxaqueca pode ser desencadeada por um mecanismo químico, no qual os constituintes dos alimentos podem promover a libertação de noradrenalina, serotonina ou monóxido de azoto ou estimular directamente os gânglios do nervo trigémino, do tronco cerebral e das vias neuronais do córtex, ou por um mecanismo imunológico mediado pela imunoglobulina G.

A lista de alimentos, bebidas e aditivos alimentares mais frequentemente associados à enxaqueca, inclui o queijo curado, iogurte, chocolate, frutas cítricas, carnes curadas, alimentos fritos e com gordura, vinho tinto e glutamato monossódico. Os factores desencadeantes não são a verdadeira causa de enxaqueca, mas podem despoletar uma condição pré-existente. Por outro lado, existe uma grande variabilidade inter- e intra-individual no que respeita aos factores alimentares desencadeantes.

Embora tenha sido demonstrado que uma elevada proporção de indivíduos com intolerância alimentar beneficiou consideravelmente com uma intervenção alimentar, o factor alimentar é frequentemente negligenciado a favor da terapia farmacológica preventiva. No entanto, antes de preconizar qualquer tratamento nutricional devem considerar-se as possíveis deficiências nutricionais e o impacto social que a restrição alimentar pode provocar. Assim, torna-se necessário estabelecer metodologias de diagnóstico, tratamento e prevenção para uniformizar a abordagem nutricional do doente com enxaqueca.

Palavras-chave

Enxaqueca, Inflamação neurogénica, Alimentação, Nutrientes

Fisiopatologia da enxaqueca

A enxaqueca é considerada um estado de hiperexcitabilidade do cérebro (1-3) e possui uma forte componente genética, com uma provável hereditariedade multifatorial poligénica.

Durante o ataque de enxaqueca, os eventos neuronais resultam numa depressão cortical alastrante (DCA) e inflamação dos vasos sanguíneos, que por sua vez resulta em dor, estimulação dos nervos e vasodilatação (2). A dor da enxaqueca é compreendida como a combinação da percepção alterada dos estímulos que não são habitualmente de dor, assim como a activação de um mecanismo dilatador neurovascular de pré-controlo na primeira divisão do nervo trigémino (2). A enxaqueca com aura (EA) deve-se a uma DCA caracterizada por despolarização de membranas neuronais e gliais (4). A despolarização de membranas neurogliais durante a DCA está associada a um marcado, mas breve, aumento do fluxo sanguíneo

cerebral (FSC) enquanto que a hiperpolarização subsequente e supressão da estimulação das membranas neurogliais está associada a uma redução do mesmo. A cefaleia que surge após a aura ocorre quando o FSC ainda é reduzido e considera-se como o resultado da activação do nociceptor trigeminal e das fibras parassimpáticas por substâncias nociceptivas (iões de hidrogénio e de potássio, glutamato e óxido nítrico (NO)) libertadas durante a DCA. Assim, ocorre a dilatação local dos vasos sanguíneos intracranianos e extracerebrais e a consequente estimulação das vias nervosas trigeminais sensoriais de dor que rodeiam estes vasos. Esta activação do sistema trigeminovascular causa a libertação de neuropéptidos sensoriais vasoactivos (substância P, péptido relacionado com gene da calcitonina (CGRP), neurocinina A) que aumentam a resposta à dor. O nervo trigémino activo transporta informação nociceptiva até aos neurónios centrais que se encontram nos núcleos trigeminais sensoriais do tronco cerebral, que por sua vez, libertam os sinais de dor para os centros superiores que ficam sensibilizados à medida que o ataque de enxaqueca progride (5).

Estudos recentes sugerem que, quer alterações na actividade neuronal podem conduzir a efeitos descendentes dos vasos sanguíneos cerebrais, quer alterações no interior das células endoteliais ou do músculo liso vascular conduzem a alterações na actividade neuronal (4). De facto, anormalidades vasculares e alterações do FSC têm o potencial de despoletar a DCA e, consequentemente, a enxaqueca (4, 6).

Adicionalmente, a flutuação dos níveis plasmáticos e plaquetários de serotonina durante o ataque de enxaqueca sugerem que esta possa estar envolvida na sua patogénese (7-8). Quando as plaquetas são activadas, agregam-se e libertam serotonina, aumentando o nível plasmático desta substância. Um aumento súbito do nível de serotonina no plasma pode causar vasoconstrição cerebral e consequente redução no FSC (7). Posteriormente, há uma diminuição brusca dos níveis plasmáticos de serotonina durante o ataque, que pode ser comprovada pelo aumento dos níveis urinários de serotonina e ácido 5-hidróxi-indol-acético (metabolito da serotonina) em doentes com enxaqueca. A subsequente depleção e queda nos níveis de serotonina podem, então, conduzir a uma marcada dilatação das artérias intracranianas, precipitando a dor (7).

Factores alimentares desencadeantes de enxaqueca

A enxaqueca pode ser desencadeada por um mecanismo químico ou imunológico.

1) Mecanismo químico: Os constituintes dos alimentos podem promover a libertação de noradrenalina (NA) ou serotonina (alterando o calibre dos vasos sanguíneos) ou podem estimular directamente os gânglios do nervo trigémino, do tronco cerebral e das vias neuronais do córtex (9). Componentes alimentares são frequentemente

¹Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto

²Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

propostos como factores desencadeantes de cefaleia, particularmente em crianças e adolescentes com enxaqueca (10). Estima-se que 26,9% dos ataques de enxaqueca são causados por sensibilidade a alimentos, 57,3% por omissão de refeições e 37,8% por ingestão de bebidas alcoólicas (11). Na enxaqueca, o factor alimentar é frequentemente negligenciado a favor da terapia farmacológica preventiva (10). A lista de alimentos, bebidas e aditivos alimentares mais frequentemente associados à enxaqueca, inclui o queijo curado, o iogurte, o chocolate, as frutas cítricas, o cachorro-quente, o gelado, as bebidas alcoólicas, o glutamato monossódico e o aspartame (10, 12). Os seguintes factores alimentares podem influenciar a fisiopatologia da enxaqueca em uma ou mais fases do ataque (10).

Aminas biogénicas: Littlewood et al. (13) descobriram que os doentes com enxaqueca possuem níveis significativamente mais baixos da actividade da enzima plaquetária fenolsulfotransferase (PST) do que os controlos saudáveis. Esta enzima inactiva as monoaminas e uma baixa actividade gastro-intestinal da enzima pode permitir que uma grande quantidade de monoaminas potencialmente tóxicas passe para o sangue. Por outro lado, a tiramina ingerida é metabolizada, geralmente, pela oxidase da monoamina (MAO), no intestino e no fígado, e conjugada com enzimas de forma a não passar para a circulação sistémica. Doentes com enxaqueca desencadeada por alimentos possuem uma presumível deficiência da MAO e da conjugação enzimática, permitindo a sua absorção para a circulação, o que origina um efeito vasoconstritor através da libertação de NA pelas terminações nervosas simpáticas (14). Além disso, tem sido observada uma diminuição acentuada da actividade da MAO nas plaquetas durante ataques de enxaqueca (15). No entanto, em 2003 um artigo de revisão (16) não encontrou qualquer relação entre a ingestão oral de aminas biogénicas e reacções de intolerância alimentar.

A adrenalina, NA, dopamina e serotonina são aminas biogénicas clássicas que actuam como neurotransmissores. Além destas aminas clássicas, existe uma classe de "aminas vestigiais" que se encontram em níveis vestigiais no sistema nervoso dos mamíferos e que incluem a tiramina, a β -feniletilamina, triptamina e octopamina. Como partilham estruturas comuns com as aminas clássicas e como podem deslocar outras aminas de vesículas neuronais secretoras, as aminas vestigiais têm sido referidas como "falsos neurotransmissores" nos vertebrados. Desta modo, muitos dos efeitos das aminas vestigiais são indiretos pois são causados pela libertação das aminas clássicas endógenas. No entanto, evidências recentes sugerem que as aminas vestigiais agem independentemente através de receptores específicos denominados TAARs (17-18). As plaquetas absorvem a octopamina e outras aminas a partir da circulação sanguínea e armazenam-nas durante 14 dias. De facto, a concentração plaquetária de aminas vestigiais é considerada um bom marcador do metabolismo geral deste tipo de aminas (19).

A tiramina, derivada do aminoácido tirosina por acção da enzima descarboxilase da tirosina, é uma substância de semivida curta que é metabolizada pela hidroxilase-B da dopamina originando a octopamina. Posteriormente, a enzima N-metil-transferase da feniletilamina transforma a octopamina em sinefrina (20). D'Andrea et al. (19-20) estudaram as concentrações de aminas vestigiais em plaquetas de indivíduos com enxaqueca sem aura (EO) e EA no

período sem cefaleia, em comparação com os controlos. Estes autores verificaram que as concentrações plaquetárias das aminas vestigiais estavam elevadas em ambos os tipos de enxaqueca, mostrando um perfil diferente: níveis significativamente maiores de octopamina nos indivíduos com EO e níveis significativamente maiores de sinefrina nos indivíduos com EA. Estes resultados reforçam a hipótese de uma disfunção no metabolismo da tirosina que pode estar implicado na fisiopatologia da enxaqueca. A razão pela qual a via metabólica das aminas varia entre os dois tipos de enxaqueca continua por esclarecer (19). Dado que as plaquetas armazenam octopamina e outras aminas ao longo do tempo, as elevadas concentrações de octopamina e sinefrina sugerem a ocorrência de um aumento da libertação destas substâncias. Por outro lado, sabe-se que a maior fonte de aminas vestigiais é o sistema nervoso simpático, onde são sintetizadas e armazenadas, sendo assim concebível a ocorrência de uma anomalia na síntese de aminas vestigiais no hipotálamo e no sistema nervoso autónomo de indivíduos com enxaqueca (19). Além disso, possíveis anormalidades bioquímicas nos receptores associados às aminas vestigiais (TAARs) e receptores de dopamina, situados em diferentes áreas do sistema nervoso central, podem explicar os primeiros sintomas do ataque de enxaqueca (sede, "craving", bocejo, alterações do olfacto, depressão, etc) (21).

É de salientar que a via metabólica de fármacos anti-depressivos inibidores da MAO pode ser alterada com a ingestão concomitante de alimentos que contêm aminas biogénicas (14).

Nitritos: São produzidos, a partir da redução dos nitratos pela enzima óxidase da xantina, na boca e no intestino (22). Estima-se que as carnes curadas contribuem com cerca de 3,5 a 20% da ingestão diária de nitrito e que 2% é proveniente de produtos hortícolas. Por sua vez, os nitritos libertam NO que age sobre o endotélio vascular de forma a produzir vasodilação, sendo este o mecanismo postulado para a cefaleia induzida pelos nitritos (23). A cefaleia associada ao consumo de nitritos foi denominada de "hot-dog headache". Henderson e Raskin, citados por Millchap e Yee (10), relataram o caso de um adulto, que tinha queixas de cefaleia 30 minutos após a ingestão de salsichas de Frankfurt, bacon, salame ou presunto. Num estudo cego controlado com solução de nitrito e solução placebo de bicarbonato de sódio, a cefaleia desenvolveu-se após 8 de 13 doses de nitrito em comparação com nenhuma dose no grupo placebo (10).

Glutamato monossódico (MSG): É um sal do ácido glutâmico (neurotransmissor excitatório) e um aditivo alimentar que aumenta a palatibilidade dos alimentos. Encontra-se principalmente em sopas instantâneas, comida chinesa, carnes processadas e molhos (10). Liga-se ao receptor do glutamato provocando excitabilidade dos nociceptores centrais e promovendo um aumento sustentado da produção de neuropeptídos vasodilatadores (substância P e o CGRP) (24). Num estudo aleatorizado duplamente cego controlado por placebo com doentes sensíveis ao MSG, doses de 2,5g e 5g de MSG induziram uma maior frequência de cefaleia e outros sintomas do que no grupo placebo, enquanto que doses de 1,25g não surtiram efeito (25). Quando co-administrado com alimentos e em doentes sem história clínica de reacção ao MSG, este não induziu cefaleia (26). Segundo outro estudo (27) em indivíduos com relatos de reacção adversa ao MSG, os sintomas surgiram após administração de elevadas quantidades de MSG com o estômago vazio. No entanto, as respostas relatadas

foram inconsistentes e não reprodutíveis. De qualquer das formas, a resposta ao MSG parece ser dependente da dose. O termo "complexo de sintomas -MSG" é mais adequado do que o "Síndrome do Restaurante Chinês", termo que associa a comida chinesa à cefaleia, pois os sintomas surgem após a ingestão de quantidades relativamente elevadas de MSG e, normalmente, após a ingestão de uma refeição rica em MSG e não de uma refeição exclusivamente chinesa (28).

Chocolate: Os ingredientes do chocolate implicados no mecanismo da enxaqueca são a feniletilamina (amina biogénica metabolizada pela MAO), teobromina e catequina. Estes químicos podem iniciar uma cefaleia através da alteração do FSC e da libertação de NA pelos neurónios simpáticos (10). No entanto, um estudo duplamente cego utilizando o chocolate como agente activo e a alfrouba como placebo concluiu que o chocolate parece não desempenhar um papel significativo como desencadeante de enxaqueca (29).

Alimentos ricos em gordura: Segundo uma revisão (30), níveis sanguíneos elevados de lípidos e ácidos gordos livres, causados por elevada ingestão de gordura, obesidade, insulinoresistência ou jejum, estão associados a um aumento da agregação plaquetária, diminuição de serotonina e elevação dos níveis de prostaglandinas (PGs). Estas modificações conduzem à vasodilação que precede o ataque de enxaqueca. Anthony (31) refere, num estudo, que o nível plasmático total e individual de ácidos gordos livres aumentou durante a cefaleia, sendo o ácido linoleico, o ácido gordo mais afectado. Acresce ainda que o conteúdo de serotonina nas plaquetas diminuiu na maioria dos doentes e após a ingestão de 20g de ácido linoleico, o conteúdo de serotonina diminuiu significativamente nas plaquetas do grupo controlo. O estudo sugere que a elevação marcada de serotonina durante a enxaqueca pode ser a causa da elevada síntese de PGE1 (efeito vasodilatador). Por outro lado, sabe-se também que os ácidos gordos livres plasmáticos aumentam o número de agregados plaquetários circulantes durante os episódios de enxaqueca (32). Neste contexto, outro estudo (33) avaliou o impacto da ingestão de gordura na gravidade da enxaqueca. Neste estudo, a 1ª fase resumiu-se a um período de 28 dias no qual os 54 doentes escreveram um diário alimentar. Posteriormente, foram individualmente aconselhados a limitar a ingestão de gordura até ao máximo de 20g/dia durante 28 dias. Após a intervenção, a diminuição de gordura foi de 38,1g/dia e foi demonstrado que a alimentação pobre em gordura originou uma diminuição estatisticamente significativa da frequência, intensidade e duração de cefaleia e da administração de medicamentos para o seu tratamento. Além disso, houve uma correlação positiva significativa entre a 1ª fase do estudo e a frequência de cefaleia.

Bebidas alcoólicas: Na classificação da International Headache Society (34), dois tipos de cefaleia induzida pelo álcool foram relatadas nas cefaleias secundárias: a imediata, que se desenvolve dentro de 3h após ingestão de bebidas alcoólicas, e a retardada (vulgarmente designada por ressaca), que se desenvolve após a redução do nível de álcool no sangue. A cefaleia retardada é um dos tipos de cefaleia mais comum em indivíduos com enxaqueca, no dia após o consumo de pequenas quantidades de

CIENTIFICIDADES_ARTIGOS DE REVISÃO ENXAQUECA: FISIOPATOLOGIA E FACTORES ALIMENTARES DESENCADEANTES

bebidas alcoólicas, enquanto que o resto da população geralmente necessita de uma maior ingestão (34). Cerca de um terço dos indivíduos com enxaqueca considera as bebidas alcoólicas como desencadeante ocasional, mas apenas 10% dos indivíduos relataram como desencadeante frequente (35). De facto, o vinho, especialmente o vinho tinto, tem sido implicado como um potencial desencadeante de enxaqueca em adultos. Outro estudo (36) demonstrou, também, a existência de uma elevada correlação de bebidas espirituosas e vinho espumante com a frequência de enxaqueca. Além disso, demonstrou que a baixa ingestão de etanol durante a refeição diminui significativamente a frequência de ataques; e que o consumo alcoólico em situações de stress se relacionou com uma elevada frequência de enxaqueca (36).

O vinho contém certos ingredientes susceptíveis de provocar cefaleia, tais como aminas biogénicas (histamina, tiramina, feniletilamina), sulfitos e flavonóides fenólicos. Quanto à histamina, esta pode certamente provocar enxaqueca em indivíduos com intolerância à histamina, mas não se sabe ao certo se é o factor responsável pela cefaleia induzida pelo álcool. Relativamente à tiramina, o conteúdo desta no vinho é negligenciável em comparação com doses utilizadas

em estudos de provação oral de cefaleia. No que concerne aos sulfitos, o vinho branco possui maior quantidade e estes podem despoletar um ataque de enxaqueca através da libertação de histamina, pois apenas provocam sintomas durante um período de hipersensibilidade à histamina. Além disso, existem produtos alimentares (frutos secos, pickles, molho de soja) com concentrações de sulfitos 10 vezes superiores às do vinho e que não estão associados a cefaleias. Quanto aos fenóis, estes são o substrato para a enzima PST, que existe em duas formas e é particularmente activa no intestino: PST-M, que inactiva monoaminas fenólicas como a dopamina e tiramina, e PST-P, que degrada o próprio grupo fenol e p-cresol. Extractos de etil acetato de vinho tinto contêm inibidores muito potentes da PST, especialmente da forma P, mas também o vinho branco e outras bebidas (aguardente e vodka) contêm algum grau desta actividade (37). A principal diferença entre o vinho tinto e branco é o seu conteúdo flavonóide: o vinho tinto contém normalmente 1200mg/L, enquanto que o vinho branco contém apenas 50mg/L. Esta fração flavonóide inibe especificamente a PST-P, numa diluição compatível com um consumo in vivo de um único copo de vinho. Catequinas e antocianinas, as

quais compreendem cerca de 30% da fração de flavonóides e são absorvidas pelo tracto gastrointestinal, são potentes inibidores de PST-P in vitro. Além disto, como já foi referido anteriormente, indivíduos com enxaqueca possuem um défice de PST-P (13). Outro estudo (38) mostra, nestes indivíduos, uma actividade significativamente reduzida da PST-M, responsável pela inactivação de dopamina e serotonina, sem qualquer diferença na PST-P em ambos os grupos. Além disso, a inibição selectiva da PST-P pelo vinho tinto é muito mais potente do que se pensava anteriormente com capacidade para inibir a sulfatação em 50%. Por outro lado, o vinho promove a libertação de serotonina das plaquetas, mecanismo envolvido na fisiopatologia da enxaqueca (8).

No entanto, uma revisão da literatura científica (37) demonstrou que não foi encontrada uma associação significativa entre o consumo de bebidas alcoólicas e enxaqueca em diversos estudos. Porém, é interessante notar que o consumo deste tipo de bebidas pode precipitar crises individuais de enxaqueca. A falta de associação também pode ser explicada pela mudança nos hábitos alimentares após a experiência destes ataques, isto é, estes indivíduos tenderiam a evitar bebidas alcoólicas de forma a não agravar a sua cefaleia, o que está de acordo com um outro estudo de larga escala (39) que mostra que indivíduos com enxaqueca consomem menos bebidas alcoólicas do que o grupo controlo. O facto de serem poucos os doentes com cefaleia que não toleram algumas bebidas alcoólicas não justifica a consideração de que este tipo de bebidas é um forte desencadeante e a recomendação generalizada de abstinência alcoólica. De facto, pequenas doses de bebidas alcoólicas podem ter efeitos benéficos em doentes com enxaqueca que também demonstraram possuir um elevado risco cardiovascular. Além disso, são necessários estudos que investiguem se o etanol por si só é capaz de provocar enxaqueca em indivíduos susceptíveis. Sabe-se já que o etanol aumenta a permeabilidade da mucosa gastrointestinal e as aminas biogénicas provenientes de bebidas alcoólicas ou de alimentos consumidos simultaneamente com o etanol podem ser transferidas para a corrente sanguínea sem ser metabolizadas, conduzindo a concentrações anormais e podendo despoletar reacções hipertensas (40).

2) Mecanismo imunológico por intolerância alimentar

Rees et al. (9) reuniram indivíduos com enxaqueca e diagnosticados com intolerância alimentar. A maior parte dos doentes sofria de múltiplas intolerâncias alimentares mediadas especificamente pela imunoglobulina G (IgG). Os doentes foram motivados a alterar a sua alimentação de forma a eliminar alimentos específicos durante 2 meses. Uma proporção considerável de indivíduos beneficiou com a intervenção alimentar, reportando benefícios significativos de aproximadamente 30% e 40% após um e dois meses, respectivamente. Além disso, cerca de 60% dos indivíduos que reintroduziram o alimento suspeito referiram o regresso dos sintomas associados à enxaqueca. Esta investigação demonstrou que a intolerância alimentar mediada pela IgG pode estar associada à enxaqueca e que a modificação da alimentação de modo a eliminar alimentos específicos pode ser potencialmente eficaz no tratamento desta doença. Contudo, os autores salientam que ainda não é possível recomendar esta abordagem para uso clínico geral sendo necessárias investigações mais abrangentes.

EXPLOSÃO DE CORES. TEXTURAS E AROMAS



Ao revitalismo dos anos 60 juntamo-nos a preocupação ambiental e a responsabilidade social e servimos o menu dos Cinco Sestões.



Tel: 21 925 55 10 | comercial@sc cateringu.pt | www.sc cateringu.pt

"Dieta de eliminação"

Em 25% dos casos, a identificação e a possível remoção de condicionantes alimentares eliminam ou minimizam a necessidade de fármacos (3). Grant (41) publicou um estudo no qual 60 doentes realizaram uma dieta de exclusão durante 5 dias resultando no desaparecimento de enxaqueca, na maioria dos casos, ao 5º dia. O número médio de alimentos que causavam sintomas era de 10 por doente, sendo os alimentos mais frequentes o trigo, a laranja, o ovo, o chá, o café, o chocolate, o leite, a carne de vaca, o milho, o açúcar de cana, o fermento, os cogumelos e o feijão. Quando estes alimentos foram evitados, todos os doentes melhoraram ficando 85% dos indivíduos sem cefaleia.

Análise Crítica e Conclusões

Os factores alimentares desencadeantes não são a verdadeira causa de enxaqueca, mas podem despoletar uma condição pré-existente. Diferentes indivíduos respondem a diferentes factores desencadeantes e um indivíduo pode não reagir ao mesmo desencadeante que despoletou a enxaqueca no passado. Ainda assim, pode ser possível identificar os desencadeantes pessoais mantendo um diário alimentar com os sintomas da enxaqueca (intensidade, gravidade, frequência e duração). Se um padrão se desenvolver, existe a possibilidade de evitar o desencadeante, reduzindo assim a probabilidade de ocorrência de um ataque de enxaqueca.

A abordagem acerca dos factores desencadeantes deve basear-se em evidências científicas e deve focar apenas os factores passíveis de serem modificados nesse doente. Como nem todos os doentes são susceptíveis às mesmas substâncias químicas, uma alimentação que elimine totalmente estes agentes não assegura a ausência de enxaqueca em todos os doentes. Além disso, devem considerar-se as possíveis deficiências nutricionais e o impacto social que a restrição alimentar pode provocar.

Recomenda-se uma alimentação completa, equilibrada e variada em conjunto com um estilo de vida saudável. Assim, a terapia farmacológica profilática a longo prazo é apropriada apenas quando já se excluíram os factores desencadeantes de enxaqueca, tais como stress, fadiga, insónia, contraceptivos orais e os possíveis factores alimentares (10).

Referências Bibliográficas

- Pietrobon D. Familial hemiplegic migraine. Neurotherapeutics. 2007;4(2):274-84
- Rapoport AM, Bigal ME. Preventive migraine therapy: what is new. Neurol Sci. 2004;25 Suppl 3:S177-85
- Mueller LL. Diagnosing and managing migraine headache. J Am Osteopath Assoc. 2007;107(10 Suppl 6):ES10-6
- Dodick DW. Examining the essence of migraine—is it the blood vessel or the brain? A debate. Headache. 2008; 48(4):661-7
- Gallagher RM, Cutrer FM. Migraine: diagnosis, management, and new treatment options. Am J Manag Care. 2002; 8(3 Suppl):S58-73
- Dreier JP, Kleberg J, Petzold G, Priller J, Windmuller D, Ozuchowski HD, et al. Endothelin-1 potently induces Leao's cortical spreading depression in vivo in the rat: a model for an endothelial trigger of migrainous aura? Brain. 2002; 125(Pt 1):102-12
- MerckMedicus Modules [homepage]. Whitehouse Station: Merck & Co, Inc.; [actualizado em: March 2001]. Migraine - Pathophysiology. Disponível em: <http://www.merckmedicus.com/pp/us/hcp/diseasemodules/migraine/pathophysiology.jsp>
- Pancorosi A. Serotonin and migraine: a reconsideration of the central theory. Headache Pain. 2008;9(5):267-76
- Rees T, Watson D, Lipscombe S, Speight H, Cousins P, Hardman G, et al. A Prospective Audit of Food Intolerance among Migraine Patients in Primary Care Clinical Practice. Headache Care. 2005; 2(2):105-10
- Millichap JG, Yee MM. The diet factor in pediatric and adolescent migraine. Pediatr Neurol. 2003;28(1):9-15
- Kelman L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. Cephalgia. 2007;27(5):394-402
- Leira R, Rodriguez R. [Diet and migraine] [abstract]. Rev Neurol. 1996; 24(129):534-8
- Littlewood J, Glover V, Sandler M, Petty R, Peatfield R, Rose FC. Platelet phenolsulphotransferase deficiency in dietary migraine [abstract]. Lancet. 1982; 1(8279):983-6
- Hannington E. Preliminary report on tyramine headache. Br Med J. 1967; 2(5551):550-1
- Glover V, Sandler M, Grant E, Rose FC, Orton D, Wilkinson M, et al. Transitory decrease in platelet monoamine-oxidase activity during migraine attacks [abstract]. Lancet. 1977; 1(8008):391-3
- Jansen SC, van Dusseldorp M, Bottema KC, Dubois AE. Intolerance to dietary biogenic amines: a review. Ann Allergy Asthma Immunol. 2003;91(3):233-40; quiz 41-2, 96
- Borowsky B, Adam N, Jones KA, Raddatz R, Artyomyshyn R, Ogózalek Kl, et al. Trace amines: identification of a family of mammalian G protein-coupled receptors. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001;98(16):8966-71
- Zucchi R, Chiellini G, Scanlan TS, Grandy DK. Trace amine-associated receptors and their ligands. Br J Pharmacol. 2006; 149(8):967-78
- D'Andrea G, Granella F, Leone M, Perini F, Farruggio A, Bussone G. Abnormal platelet trace amine profiles in migraine with and without aura. Cephalgia. 2006; 26(8):968-72
- D'Andrea G, Terrazzino S, Leon A, Fortin D, Perini F, Granella F, et al. Elevated levels of circulating trace amines in primary headaches. Neurology. 2004;62(10):1701-5
- D'Andrea G, Nordera GP, Perini F, Allais G, Granella F. Biochemistry of neuromodulation in primary headaches: focus on anomalies of tyrosine metabolism. Neurol Sci. 2007; 28 Suppl 2:S94-6
- Godber BL, Doel JJ, Sapkota GP, Blake DR, Stevens CR, Esenthal R, et al. Reduction of nitrite to nitric oxide catalyzed by xanthine oxidoreductase. J Biol Chem. 2000; 275(11):7757-63
- Martin VT, Behbehani MM. Toward a rational understanding of migraine trigger factors. Med Clin North Am. 2001; 85(4):S11-41
- Sarchielli P, Di Filippo M, Nardi K, Calabresi P. Sensitization, glutamate, and the link between migraine and fibromyalgia. Curr Pain Headache Rep. 2007; 11(5):343-51
- Yang WH, Drouin MA, Herbert M, Mao Y, Karsh J. The monosodium glutamate symptom complex: assessment in a double-blind, placebo-controlled, randomized study. J Allergy Clin Immunol. 1997;99(6 Pt 1):757-62
- Tarasoff L, Kelly MF. Monosodium L-glutamate: a double-blind study and review. Food Chem Toxicol. 1993; 31(12):1019-35
- Geha RS, Beiser A, Ren C, Patterson R, Greenberger PA, Grammer LC, et al. Review of alleged reaction to monosodium glutamate and outcome of a multicenter double-blind placebo-controlled study. J Nutr. 2000; 130(4S Suppl):1058S-62S
- Kerr GR, Wu-Lee M, El-Loz M, McGandy R, Stare FJ. Prevalence of the "Chinese restaurant syndrome". J Am Diet Assoc. 1979; 75(1):29-33
- Marcus DA, Scharff L, Turk D, Gourley LM. A double-blind provocative study of chocolate as a trigger of headache. Cephalgia. 1997; 17(8):855-62; discussion 60
- Blix Z, Blix GG, Hopp HP, Leslie FM. In search of the ideal treatment for migraine headache [abstract]. Med Hypotheses. 1998; 50(1):1-7
- Anthony M. Individual free fatty acids and migraine [abstract]. Clin Exp Neurol. 1978; 15:190-6
- Kozubski W, Stanczyk L. The influence of plasma free fatty acids and cholesterol on the aggregation of blood platelets in migraine patients [abstract]. Headache. 1985; 25(4):199-203
- Blix Z, Blix GG, Hopp HP, Leslie FM, Schell MJ. The influence of a low-fat diet on incidence and severity of migraine headaches [abstract]. J Womens Health Genet Based Med. 1999; 8(5):623-30
- International Headache Society. The International classification of headache disorders. [homepage]. Disponível em: <http://ihs-classification.org/en/>
- Wober C, Holzhammer J, Zeithofer J, Wessely P, Wober-Bingol C. Trigger factors of migraine and tension-type headache: experience and knowledge of the patients. J Headache Pain. 2006; 7(4):188-95
- Nicolodi M, Sicuteri F. Wine and migraine: compatibility or incompatibility? Drugs Exp Clin Res. 1999; 25(2-3):147-53
- Pancorosi A. Alcohol and migraine: trigger factor, consumption, mechanisms. A review. J Headache Pain. 2008; 9(1):19-27
- Jones AL, Roberts RC, Colvin DW, Rubin GL, Coughtrie MW. Reduced platelet phenolsulphotransferase activity towards dopamine and 5-hydroxytryptamine in migraine. Eur J Clin Pharmacol. 1995; 49(1-2):109-14
- Scher AI, Terwindt GM, Picavet HS, Verschuren WM, Ferrari MD, Launer LJ. Cardiovascular risk factors and migraine: the GEM population-based study. Neurology. 2005; 64(4):614-20
- Ferreira IM, Pinho O. Biogenic amines in Portuguese traditional foods and wines. J Food Prot. 2006; 69(9):2293-303
- Grant EC. Food allergies and migraine [abstract]. Lancet. 1979; 1(8123):966-9