



**Factores alimentares e nutricionais implicados na
fisiopatologia da Enxaqueca**

**Dietary and nutritional factors implicated in the
pathophysiology of Migraine**

Margarida Martins Oliveira

Orientação: Professora Doutora Carmen Brás Silva

Monografia

Porto, 2008

Agradecimentos

Uma tese nunca é um projecto individual e, ao longo do seu desenvolvimento, foram várias as pessoas que, de uma forma ou de outra, contribuíram para que esta pudesse ser concluída.

Em especial, apresento os meus sinceros agradecimentos à professora doutora Carmen Brás Silva pela confiança, amizade, dedicação, competência e excelente orientação prestada durante o período de elaboração desta monografia.

“Desde há milénios que é uma das formas de mal-estar mais difundidas entre a população, sendo descrita de muitas formas: uma mordação que aperta, uma facada que trespassa o crânio, um tambor que bate. Uma dor insuportável, que ataca repetidamente e de forma imprevisível, uma dor difícil de fazer compreender aos outros dado que não gera lesões evidentes, embora seja muito incapacitante. Basta pensar que, no Antigo Egipto, na Grécia e em Roma este distúrbio era resolvido nada menos do que com a perfuração do crânio, um procedimento drástico, mas considerado indispensável para pôr fim a um mal-estar que não dava tréguas.

Para chegar à primeira descrição documentada da Enxaqueca, foi necessário esperar por Areteo da Capadócia, que viveu no século II depois de Cristo e que a descreveu como um distúrbio constituído por uma dor num dos lados da cabeça, recorrente a intervalos regulares e acompanhada de vómitos e de uma fotossensibilidade anormal. Um estado que podia ser parcialmente aliviado colocando o indivíduo em sofrimento num ambiente escuro. Meio século depois, Galeno, anatomista grego, colocou a hipótese das cefaleias serem o resultado de vapores nocivos, emanados por alguns órgãos do corpo, conceito que foi considerado fiável e que resistiu durante cerca de 1400 anos.

De facto, foi só no final do século XIX que os investigadores começaram a estudar a possibilidade das cefaleias, especialmente a enxaqueca, serem o resultado de alterações da resposta do organismo a determinados estímulos.”

In Laboratórios Pfizer Lda.⁽¹⁾

Índice

Agradecimentos	iii
Lista de Abreviaturas.....	vii
Resumo.....	ix
Summary.....	xi
 1. INTRODUÇÃO	 1
1.1. Epidemiologia da Enxaqueca.....	1
1.2. Diagnóstico da Enxaqueca.....	2
1.3. Fisiopatologia da Enxaqueca	3
1.3.1. Hipótese neurovascular	3
1.3.2. Hipótese vasculoneural	5
1.3.3. Hipótese da anormalidade serotoninérgica	6
 2. DESENVOLVIMENTO	 6
2.1. Factores alimentares e nutricionais desencadeantes de Enxaqueca - Retrospectiva	6
2.1.1. Enxaqueca precipitada por mecanismos químicos e imunológicos	7
2.1.2. "Dietas de eliminação" dos factores desencadeantes	12
2.2. Modulação nutricional	13
2.2.1. Água	13
2.2.2. Ácidos Gordos Polinsaturados n-3	16
2.2.3. Riboflavina	20
2.2.4. Co-enzima Q10.....	22
2.2.5. Magnésio	25

2.3. Enxaqueca e a sua associação com Obesidade.....	28
2.3.1. Obesidade e a progressão de Enxaqueca.....	31
2.3.2. Insulino-resistência	32
2.3.3. Terapia farmacológica da Obesidade - Sibutramina.....	33
3. ANÁLISE CRÍTICA E CONCLUSÃO	33
 Referências Bibliográficas	 36
Anexos	43

Lista de Abreviaturas

AGPI – Ácidos gordos polinsaturados

CDH – Cefaleia diária crónica

CGRP – Peptídeo relacionado com o gene da calcitonina

CoEQ10 – Co-enzima Q10

DCA – Depressão cortical alastrante

DHA - Ácido docosahexaenóico

EA – Enxaqueca com aura

EO – Enxaqueca sem aura

EPA – Ácido eicosapentanóico

FSC – Fluxo sanguíneo cerebral

IgG - Imunoglobulina G

IL - Interleucina

IMC – Índice de massa corporal

LTs – Leucotrienos

NO – Monóxido de azoto

PGE₂ – Prostaglandina E₂

PGs - Prostaglandinas eicosanóides

SNC – Sistema nervoso central

TXA₂ – Tromboxano A₂

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 e a vasodilatação das artérias meníngeas parecem ser os principais responsáveis pela dor na Enxaqueca.

A Enxaqueca tem uma elevada prevalência na nossa sociedade, bem como, um elevado impacto socio-económico e individual devido a debilidade física, a transtornos afectivos, a uma acentuada redução da capacidade de atenção e de aprendizagem na escola/emprego, a absentismo escolar/laboral e a procura de serviços médicos.

Indivíduos susceptíveis podem sofrer um ataque de Enxaqueca após a ingestão de determinados alimentos. Estes alimentos contêm certas substâncias químicas que influenciam a fisiopatologia da Enxaqueca em uma ou mais fases do ataque.

Esta monografia constitui uma revisão da literatura científica no que respeita á relação entre nutrição e fisiopatologia da Enxaqueca. Mais especificamente, foi objectivo deste trabalho investigar se factores alimentares e nutricionais são capazes de desencadear a Enxaqueca e se a modulação nutricional selectiva tem efeitos profiláticos no tratamento desta patologia.

De facto, a modulação nutricional, no que concerne á riboflavina, ao magnésio, à co-enzima Q10, aos ácidos gordos polinsaturados n-3 e à água, tem demonstrado grande eficácia na profilaxia da Enxaqueca. Deste modo, uma

abordagem terapêutica envolvendo determinados nutrientes, em conjunto com um estilo de vida e alimentação saudável, pode ser eficaz no tratamento profilático da Enxaqueca.

Adicionalmente, a relação entre Enxaqueca e Obesidade tem atraído uma considerável atenção por parte da comunidade científica na última década. Embora a prevalência de Enxaqueca não varie com o índice de massa corporal, o risco da progressão de ataques de Enxaqueca episódica para a forma crónica demonstrou ser elevado em indivíduos obesos com Enxaqueca. A relação entre Enxaqueca e Obesidade e a função das adipocitocinas nesta relação ainda é desconhecida; existem apenas algumas hipóteses que serão abordadas nesta monografia. São necessários estudos prospectivos de forma a investigar se uma redução de peso em indivíduos obesos está associada a uma diminuição de ataques de Enxaqueca.

PALAVRAS-CHAVE:

Enxaqueca; nutrição; factores alimentares/nutricionais desencadeantes; modulação nutricional; água; AGPI n-3; riboflavina; co-enzima Q10; magnésio; obesidade.

SUMMARY

Migraine is a chronic neurovascular disorder that is characterized by episodic and disabling headaches with autonomic symptoms. Mechanisms related with its pathophysiology are not completely clarified, but neurogenic inflammation and vasodilatation of meningeal arteries seem to be the main responsible from the pain of migraine.

Migraine has a high prevalence in our society and a high socio-economic and individual impact because of physical weakness, affective disorders, a sharp reduction in the capacity of attention and of learning in school / employment, school / labour absenteeism and the demand for medical services.

Susceptible individuals may likely suffer an attack of Migraine after the intake of certain foods. These foods have certain chemicals that influence the pathophysiology of Migraine in one or more phases of attack.

This work is a review of scientific literature with regard to the relationship between nutrition and pathophysiology of Migraine. Specifically, the aim of this work was to investigate whether dietary and nutritional factors are able to trigger Migraine and if selective nutritional modulation has effects in prophylactic treatment of this condition.

In fact, nutritional modulation with regard to riboflavin, magnesium, co-enzyme Q10, n-3 polyunsaturated fatty acids and water has demonstrated great effectiveness in the prevention of Migraine. Thus, a therapeutic approach involving certain nutrients together with a lifestyle and healthy diet, can be effective in prophylactic treatment of Migraine.

Moreover, the relationship between migraine and obesity has attracted considerable attention from the scientific community in the last decade. Although migraine prevalence did not vary with body mass index, risk of transformation of episodic migraine attacks to chronic form has been found to be high in obese migraineurs. The relationship between migraine and obesity and the role of adipocytokines in this relationship are still unclear; there are just some hypotheses/assumptions that will be addressed in this work. Prospective studies are needed in order to investigate whether a reduction of weight in obese individuals is associated with a decrease in attacks in Migraine.

KEY-WORDS:

Migraine; nutrition; dietary/nutritional triggering factors; nutritional modulation; water; n-3 PUFA; riboflavin; co-enzyme Q10; magnesium; Obesity.

1. INTRODUÇÃO

Os diversos estudos que têm vindo a ser publicados sobre a implicação da alimentação na fisiopatologia da Enxaqueca reflectem, por parte da comunidade científica, o reconhecimento da importância de factores nutricionais como determinantes para a optimização da terapia e profilaxia da Enxaqueca.

1.1. EPIDEMIOLOGIA DA ENXAQUECA

A Enxaqueca é uma cefaleia idiopática que, tipicamente, começa por afectar adolescentes ou indivíduos na faixa etária dos 20 anos, com um pico de prevalência aos 40 anos de idade. O despoletar de Enxaqueca após os 50 anos de idade levanta a suspeita de cefaleia secundária como causa.⁽²⁾ Em Portugal, a prevalência de Enxaqueca é de 8,8% na forma pura e mais de 12,1% associada a outras formas de cefaleia, predominantemente cefaleia tensional.⁽³⁾ Na população em geral, a prevalência da Enxaqueca é de 5-25% em mulheres e de 2-10% em homens. Ocorre também em 3 a 10% das crianças, afectando igualmente ambos os géneros antes da puberdade, mas com predomínio no género feminino após essa fase.⁽⁴⁾ Apesar de ser a cefaleia primária mais comum, a Enxaqueca permanece sub-diagnosticada e são poucos os doentes que recebem tratamento preventivo. Apenas cerca de 30% dos doentes relatam estarem satisfeitos com o seu habitual tratamento farmacológico e quase dois terços experienciam efeitos secundários indesejados. Estes doentes atrasam muitas vezes a toma da medicação, o que resulta em dor prolongada e diversos graus de incapacidade para realizar as actividades diárias.⁽⁵⁾

1.2. DIAGNÓSTICO DA ENXAQUECA

A *International Headache Society* desenvolveu o primeiro sistema de classificação para Enxaqueca e outros tipos de cefaleia. Esta classificação consiste em duas grandes categorias: cefaleia primária e secundária. A cefaleia primária (na qual um factor patológico identificável não está presente) consiste na Enxaqueca (com ou sem aura), cefaleia tensional, cefaleia em salva, cefaleia pós-traumática e cefaleia atribuída a uma substância ou à sua privação. A cefaleia secundária é um sintoma de doenças orgânicas. ⁽⁵⁾ Adicionalmente, a Enxaqueca pode ser dividida em dois sub-tipos principais: a Enxaqueca sem aura (EO) e com aura (EA). A primeira é uma síndrome clínica caracterizada por cefaleia com características específicas e sintomas associados. Por outro lado, a EA é caracterizada principalmente pelos sintomas neurológicos focais que normalmente precedem ou, às vezes, acompanham a cefaleia. ⁽⁶⁾ Alguns doentes também experimentam uma fase premonitória, antecedendo em horas ou dias o aparecimento da cefaleia, e uma fase de resolução da cefaleia. Os sintomas premonitórios e de resolução incluem hiper- ou hipoactividade, depressão, apetite específico para determinados alimentos, bocejos repetidos e outros sintomas inespecíficos relatados por alguns doentes. Quando um doente preenche os critérios para mais do que um sub-tipo de enxaqueca, todos os sub-tipos devem ser diagnosticados e codificados (*vide* fluxograma 1). ⁽⁶⁾

A EO é uma cefaleia recorrente manifestando-se em crises que duram 4 a 72 horas. As características típicas da cefaleia são: localização unilateral, carácter pulsátil, intensidade moderada ou severa, exacerbação por actividade física de rotina e associação com náusea e/ou fotofobia e fonofobia. ^(6, 7) A EO é o sub-tipo mais comum e, frequentemente, tem uma estreita relação com o período

menstrual. Tem uma frequência de crises maior e geralmente é mais incapacitante do que a EA.⁽⁶⁾ A EA é uma alteração recorrente que se manifesta na forma de crises de sintomas neurológicos focais reversíveis que em geral se desenvolvem gradualmente em 5 a 20 minutos e duram menos de 60 minutos. Uma cefaleia com características de EO geralmente sucede os sintomas da aura. A aura é o conjunto de sintomas neurológicos que ocorre imediatamente antes ou no início da cefaleia. Muitos doentes que têm crises com aura, também apresentam, muitas vezes, crises sem aura.⁽⁶⁾

1.3. FISIOPATOLOGIA DA ENXAQUECA

A Enxaqueca é considerada um estado de hiperexcitabilidade do cérebro^(2, 7, 8) e possui uma forte (até 50%) componente genética (maior na EA), com uma provável hereditariedade multifactorial poligénica. Tem sido proposto que a Enxaqueca pode ser originada e mantida no interior do sistema nervoso central (SNC); no entanto, alguns autores ainda consideram a doença como neurovascular.⁽⁹⁾ A disfunção endotelial, que resulta em alterações da reactividade vascular, hipercoaguabilidade e inflamação vascular, foi proposta como um possível mecanismo subjacente à origem de Enxaqueca, bem como, o demonstrado para a doença cardio e cerebrovascular.⁽⁹⁾

1.3.1. HIPÓTESE NEUROVASCULAR

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 (*vide* figura 1).⁽⁸⁾ A dor proveniente da Enxaqueca é compreendida como a combinação da

percepção alterada (devido a sensibilização periférica ou central) 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 trigémio.⁽⁸⁾ A EA deve-se a uma DCA caracterizada por despolarização de membranas neuronais e gliais.⁽⁹⁾ As alterações do fluxo sanguíneo cerebral (FSC) observadas são, simplesmente, um fenómeno passivo que reflecte a associação entre o metabolismo celular e o fluxo sanguíneo. A despolarização de membranas neurogliais durante a DCA está associada a um marcado, mas breve, aumento do FSC enquanto a hiperpolarização subsequente e supressão das membranas neurogliais está associada a uma redução do FSC. 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 monóxido de azoto (NO)) libertadas durante a DCA. Estas descobertas conduzem à substituição da hipótese vascular pela hipótese neurovascular, termo que reflecte a primazia do neurónio como o local onde se inicia a Enxaqueca, enquanto as alterações no calibre vascular ou no FSC se devem a um efeito descendente passivo da actividade neuronal.⁽⁹⁾ Um ponto de vista alternativo considera como processos paralelos a aura e a cefaleia e propõe que a causa primária da Enxaqueca é uma disfunção episódica nos núcleos do tronco cerebral implicados no controlo central de nocicepção.⁽⁷⁾ Assim, ocorre a dilatação local dos vasos sanguíneos intracraniais e extracerebrais e a consequente estimulação das vias nervosas trigeminais sensoriais de dor que rodeiam estes vasos. Esta activação do sistema trigeminovascular causa provavelmente 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 trigémio 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⁾

1.3.2. HIPÓTESE VASCULONEURONAL

Anormalidades vasculares e alterações do FSC têm o potencial de despoletar a DCA e, conseqüentemente, a Enxaqueca. ⁽⁹⁾ Dreier et al. ⁽¹⁰⁾ demonstraram que factores endoteliais podem precipitar a DCA. Brennan et al ⁽¹¹⁾ concluíram que as alterações no calibre vascular são de grande importância na patogénese da Enxaqueca. Deste modo, distúrbios vasculares e neuronais podem precipitar o ataque de Enxaqueca.

Resumindo, as alterações do FSC ocorrem na EO ou EA; DCA, o substrato presumível de EA (ainda sob debate na fisiopatologia da EO ^(6, 7)), é um evento neuronal que pode ser despoletado devido a alterações no FSC ou através de despolarização do músculo liso ou células endoteliais via propagação de ondas de cálcio ao longo dos vasos sanguíneos. Deste modo, a EA ou EO podem ter uma base vascular, pelo menos em alguns indivíduos. ⁽⁹⁾ Não há discussão em relação ao papel do SNC na susceptibilidade, modulação e expressão da Enxaqueca e os sintomas/sinais neurológicos, sensoriais, cognitivos e afectivos associados. Contudo, não se pode presumir que a Enxaqueca seja sempre originada a nível do SNC. ⁽⁹⁾ Estudos recentes sugerem que, tanto alterações na actividade neuronal podem conduzir a efeitos descendentes dos vasos sanguíneos cerebrais, como alterações no interior das células endoteliais ou do

músculo liso vascular conduzem a alterações na actividade neuronal. Assim, ambos os mecanismos vasculares e neurogénicos da Enxaqueca existem e são importantes. ⁽⁹⁾

1.3.3. HIPÓTESE DA ANORMALIDADE SEROTONINÉRGICA

A flutuação dos níveis plasmáticos e plaquetários de serotonina durante o ataque de Enxaqueca sugerem que esta possa estar envolvida na sua patogénese (*vide* figura 2). ⁽¹²⁾ 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 a constrição dos vasos sanguíneos cerebrais e uma redução no FSC. ⁽¹²⁾ Posteriormente, há uma diminuição brusca dos níveis de serotonina durante o ataque de Enxaqueca, 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 intra-cranianas, precipitando a dor. ⁽¹²⁾ Por exemplo, os triptanos (fármacos anti-Enxaqueca) actuam como agonistas selectivos dos receptores da serotonina 5-HT_{1B} nas artérias intracranianas e inibem a transmissão nociceptiva actuando nos receptores 5-HT_{1D} nas terminações nervosas trigeminais periféricas no núcleo sensorial do tronco cerebral.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1. FACTORES ALIMENTARES E NUTRICIONAIS DESENCADEANTES DE ENXAQUECA – RETROSPECTIVA

2.1.1. A ENXAQUECA PODE SER PRECIPITADA ATRAVÉS DE:

A) Mecanismos Químicos

Os constituintes dos alimentos podem afectar as fases do processo de Enxaqueca influenciando a libertação de serotonina e de noradrenalina, causando vasoconstrição ou vasodilatação, ou por estimulação directa dos gânglios do nervo trigémio, do tronco cerebral e das vias neuronais do córtex.⁽¹³⁾ Componentes alimentares são frequentemente propostos como factores desencadeantes de cefaleia, particularmente em crianças e adolescentes com Enxaqueca.⁽¹⁴⁾ 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.⁽¹⁵⁾ Na Enxaqueca, o factor alimentar é frequentemente negligenciado a favor da terapia farmacológica preventiva.⁽¹⁴⁾

A lista de alimentos, bebidas e aditivos alimentares mais frequentemente associados a Enxaqueca, inclui o queijo amadurecido, iogurte, chocolate, frutas cítricas, cachorro-quente, gelado, bebidas alcoólicas, glutamato monossódio e aspartame.^(14, 16) *Vide* na tabela 1 o alimento desencadeante e o respectivo mediador químico. Os desencadeantes alimentares podem influenciar a fisiopatologia da Enxaqueca em uma ou mais fases do ataque (*vide* tabela 2).⁽¹⁴⁾

- **Aminas biogénicas:** Littlewood et al.⁽¹⁷⁾ descobriram que os doentes com Enxaqueca possuem níveis significativamente mais baixos da actividade da enzima plaquetária fenolsulfotransferase do que os controlos saudáveis. Esta enzima inactiva as monoaminas e uma baixa actividade gastro-intestinal desta enzima pode permitir que uma grande quantidade de monoaminas potencialmente tóxicas passe para a corrente sanguínea. Por outro lado, a tiramina ingerida é metabolizada, geralmente, pela oxidase da monoamina, no intestino e no fígado,

e conjugada com enzimas de forma a não passar para a circulação sistémica. Doentes com Enxaqueca causada por alimentos possuem uma presumível deficiência da oxidase da monoamina e da conjugação enzimática, permitindo a sua absorção para a circulação, o que origina um efeito vasoconstritor, principalmente pela libertação de noradrenalina pelas terminações nervosas simpáticas. ⁽¹⁸⁾ Além disso, tem sido observada uma diminuição acentuada da actividade da oxidase da monoamina nas plaquetas durante ataques de Enxaqueca. ⁽¹⁹⁾ No entanto, um recente artigo de revisão⁽²⁰⁾ não demonstrou qualquer relação entre a ingestão oral de amins biogénicas e reacções de intolerância alimentar. Os autores sugerem, também, que não existe uma base científica para recomendações alimentares no que respeita a amins biogénicas, no caso de Enxaqueca.

- **Aspartame:** O aspartame, um edulcorante artificial constituído por fenilalanina e ácido aspártico, tem sido adicionado a uma grande variedade de alimentos e bebidas. É, também, considerado um potencial desencadeante de Enxaqueca em indivíduos susceptíveis, especialmente quando a exposição é prolongada. ⁽²¹⁾ Newman et al. ⁽²²⁾ descreveram dois casos de exacerbação da Enxaqueca após a administração de um fármaco anti-Enxaqueca contendo aspartame (Rizatriptan). Van den Eeden et al. ⁽²³⁾ demonstraram um aumento da frequência de cefaleias após a ingestão de aspartame (30mg/Kg/dia) em indivíduos auto-diagnosticados com cefaleia. O autor concluiu que existem pessoas particularmente susceptíveis a cefaleias provocadas pelo aspartame. Blumenthal and Vance ⁽²⁴⁾ descreveram três casos de jovens mulheres com Enxaqueca que referiram ter cefaleias após mastigarem pastilha elástica sem açúcar mas contendo aspartame. Outro estudo ⁽²⁵⁾ indicou que a ingestão de

aspartame por indivíduos com Enxaqueca causa um aumento significativo da frequência de cefaleias.

- **Nitritos:** Os nitritos são produzidos, a partir da redução dos nitratos pela enzima oxídase da xantina, na boca e no intestino. ⁽²⁶⁾ Por sua vez, os nitritos libertam NO.

- **Glutamato monossódico:** O glutamato monossódico é um sal do ácido glutâmico (neurotransmissor excitatório) e um aditivo alimentar que melhora o sabor dos alimentos. Encontra-se principalmente em sopas instantâneas, comida chinesa, carnes processadas e molhos. ⁽¹⁴⁾ Liga-se ao receptor do glutamato provocando excitabilidade dos nociceptores centrais e promovendo um aumento sustentado da produção de neuropeptídeos vasodilatadores (substância P e o CGRP). ⁽²⁷⁾

- **Chocolate:** Os ingredientes do chocolate implicados no mecanismo da Enxaqueca são a feniletilamina (amina biogénica metabolizada pela oxidase da monoamina), teobromina (metilxantina) e catequina (composto fenólico). Estes químicos podem iniciar uma cefaleia através da alteração do FSC e da libertação de noradrenalina pelos neurónios simpáticos. ⁽¹⁴⁾ No entanto, um estudo duplamente cego utilizando o chocolate como agente activo e a alfarroba como placebo concluiu que o chocolate parece não desempenhar um papel significativo como desencadeante de Enxaqueca. ⁽²⁸⁾

- **Alimentos ricos em gordura:** Segundo uma revisão da literatura científica ⁽²⁹⁾, níveis sanguíneos elevados de lípidos e ácidos gordos livres, causados por vários estados biológicos (por ex. elevada ingestão alimentar de gordura, Obesidade, insulinoresistência, jejum), estão associados a um aumento da agregação plaquetária, diminuição de serotonina e elevação dos níveis de

prostaglandinas (PGs). Estas modificações conduzem à vasodilatação que precede o ataque de Enxaqueca. Anthony ⁽³⁰⁾ refere, num estudo, que o nível plasmático total e individual de ácidos gordos livres aumentou durante a cefaleia, sendo o ácido linoleico o que se elevou em maior quantidade, e o conteúdo de serotonina nas plaquetas diminuiu na maioria dos doentes. E, após a ingestão de 20g de ácido linoleico, o conteúdo de serotonina nas plaquetas diminuiu significativamente no grupo controlo. Além disso, a sua marcada elevação durante a Enxaqueca pode ser a causa da elevada síntese de PGE₁ (efeito vasodilatador). Por outro lado, os ácidos gordos livres plasmáticos aumentam o número de agregados plaquetários circulantes durante os episódios de Enxaqueca. ⁽³¹⁾

De facto, foi publicado um estudo ⁽³²⁾ que avaliou o impacto da ingestão alimentar de gordura na incidência de gravidade de Enxaqueca. No estudo, a 1ª fase resumiu-se a um período de 28 dias no qual os 54 doentes com Enxaqueca escreveram o seu consumo alimentar num diário. 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 65,9g/dia (1ª fase) para 27,8g/dia. Esta intervenção demonstrou que a alimentação pobre em gordura originou uma diminuição estatisticamente significativa da frequência, intensidade e duração de cefaleia e administração de medicamentos. Além disso, houve uma correlação positiva significativa entre a 1ª fase do estudo e a frequência de cefaleia.

- **Temperatura dos alimentos:** A aplicação de um estímulo frio na boca ou garganta pode causar um reflexo de constrição dos vasos sanguíneos à volta da cabeça, resultando na iniciação de cefaleia em indivíduos susceptíveis. ⁽¹⁴⁾ A dor é de curta duração e é, ocasionalmente, intensa. Um estímulo frio aplicado a

um lado do palato induz cefaleia nesse mesmo lado da cabeça. A cefaleia provocada pela ingestão de gelado é reconhecida internacionalmente pela *International Headache Society*. Após a ingestão de gelado, os doentes podem sentir uma cefaleia no lado onde habitualmente se localiza a Enxaqueca. Embora exista associação entre Enxaqueca e cefaleia induzida pelo frio, os mecanismos patogénicos ainda são desconhecidos; apenas se sugere a existência de uma desinibição segmentar das vias centrais de dor como base biológica.⁽³³⁾ Segundo Mattsson⁽³³⁾, as mulheres com Enxaqueca activa têm o dobro da probabilidade de sentirem cefaleias com o teste de água gelada, relativamente a mulheres que nunca sofreram ataque de Enxaqueca; a associação entre Enxaqueca e cefaleia induzida por água gelada foi estatisticamente significativa em participantes que nunca sentiram cefaleias induzidas pelo frio.

B) Mecanismo Imunológico (intolerância alimentar)

As reacções imunológicas podem ser mediadas pela imunoglobulina E (alergias alimentar clássica) ou pela imunoglobulina G (IgG) (intolerância alimentar envolvendo uma reacção alérgica retardada).⁽¹³⁾ Uma revisão da literatura clínica⁽³⁴⁾ não estabelece uma clara evidência de uma disfunção imunitária em doentes com Enxaqueca; no entanto, não exclui a possibilidade de uma função imune alterada. Rees et al.⁽¹³⁾ recrutaram indivíduos com Enxaqueca e identificados com intolerância alimentar. A maior parte dos doentes sofria de múltiplas intolerâncias alimentares identificadas positivamente como sendo mediadas especificamente pela IgG, pois os níveis séricos desta imunoglobulina estavam aumentados. Os doentes foram encorajados a alterar as suas dietas de forma a eliminar alimentos específicos durante 2 meses. Uma marcada proporção

de indivíduos beneficiou com a intervenção alimentar, reportando benefícios consideráveis de aproximadamente 30% e 40% após um e dois meses, respectivamente. Além disso, cerca de 60% dos indivíduos que reintroduziram na dieta o alimento suspeito referiram o regresso dos sintomas associados à Enxaqueca. Esta investigação demonstrou que a intolerância alimentar mediada pela IgG pode estar associada com a 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 posteriores.

2.1.2. “DIETAS DE ELIMINAÇÃO” DOS FACTORES DESENCADEANTES

Em 25% dos casos, a identificação e a possível remoção de condicionantes eliminam ou minimizam a necessidade de medicamentos. ^(2, 4) Grant ⁽³⁵⁾ publicou um estudo no qual 60 doentes realizaram uma dieta de exclusão durante 5 dias resultando no desaparecimento de Enxaqueca, na maioria dos casos, no 5º dia. O número médio de alimentos que causavam sintomas era de 10 por doente, sendo os alimentos mais frequentes o trigo (78%), a laranja (65%), o ovo (45%), o chá e o café (40% cada), o chocolate e o leite (37% cada), a carne de vaca (35%), o milho, o açúcar de cana e o fermento (33% cada), os cogumelos (30%) e o feijão (28%). Quando estes alimentos foram evitados, todos os doentes melhoraram dos ataques de Enxaqueca ficando 85% dos indivíduos livres de cefaleia.

Dietas de eliminação têm demonstrado viabilidade no tratamento de Enxaqueca. Num estudo de 17 doentes que completaram uma dieta de eliminação, os ataques de Enxaqueca provaram ser frequentemente causados

por leite de vaca (10 em 17 doentes). Outros desencadeantes incluíram a farinha, ovos, queijo e corantes e conservantes artificiais. ⁽³⁶⁾

Uma “*dieta universal da Enxaqueca*” com a eliminação simultânea de todos os potenciais alimentos desencadeantes de Enxaqueca não é, geralmente, aconselhada na prática. É encorajada uma alimentação equilibrada, evitando a omissão de refeições. ⁽¹⁴⁾ A terapia farmacológica profilática a longo prazo é apropriada apenas quando já se excluíram os factores desencadeantes de Enxaqueca, tais como stress, fadiga, insónia, período menstrual, contraceptivos orais e factores alimentares. ⁽¹⁴⁾

2.2. MODULAÇÃO NUTRICIONAL

2.2.1. ÁGUA

Um estudo piloto realizado por Spigt *et al.* ⁽³⁷⁾ sugere que, após aconselhamento para aumentar a ingestão de água (aumentar 1,5L de água por dia, adicionalmente ao consumo habitual de bebidas), ocorre uma redução do número total de horas e de intensidade de episódios de Enxaqueca, embora os efeitos não tenham sido estatisticamente significativos. Parece haver pouco ou nenhum efeito no número de episódios de Enxaqueca. A diferença no total de horas de cefaleia, durante duas semanas, entre o grupo de intervenção e o grupo controlo foi de 21 horas. Neste estudo, não foi descrito nenhum efeito adverso derivado da ingestão de água. Blau *et al.* ⁽³⁸⁾ descrevem dois casos de estudantes que desenvolveram cefaleia após um período de privação de água. A simples cefaleia derivada de privação de água é bem reconhecida pela população mas não está descrita na literatura médica. No entanto, a ingestão de fluidos é,

raramente, considerada em estudos etiológicos acerca de factores precipitantes de Enxaqueca. Segundo este estudo, a cefaleia originada a partir da deficiência de água é aliviada, em 30 minutos após a ingestão de fluídos na maioria dos casos e dentro de poucas horas nos restantes. A causa mais provável da cefaleia e de outros sintomas é a desidratação intracraniana afectando as meninges e o cérebro, criando uma diferente sensibilidade em diferentes indivíduos. De acordo com esta investigação, a gravidade da cefaleia, assim como o alívio dos sintomas, depende da duração da privação de água. No entanto, é de salientar que nos dois grupos de estudo alguns indivíduos sofriam de Enxaqueca, mas nenhum desenvolveu a patologia devido a privação de água.

Segundo um inquérito ⁽³⁹⁾ a 95 doentes com Enxaqueca sobre o facto da ingestão insuficiente de fluidos provocar Enxaqueca, 36% responderam positivamente. Os indivíduos não foram especificamente questionados acerca da circunstância em que ocorreu ingestão insuficiente de fluidos, embora alguns tenham referido longas viagens de carro ou outro tipo de viagem. Por outro lado, levanta-se a questão se a omissão de refeições é um factor desencadeante de Enxaqueca por estar associada a desidratação pela ingestão insuficiente de água (que é habitualmente ingerida à refeição) e/ou devido á diminuição da ingestão alimentar e consequente diminuição da contribuição dos alimentos para o equilíbrio hídrico. Segundo um caso clínico publicado por Martins et al.⁽⁴⁰⁾, uma ingestão regular diária de água, isto é, um aumento de cerca de 80-100cm³ para 1500cm³, reduziu a frequência de ataques e a administração de fármacos.

O equilíbrio hídrico é crucial para a maioria dos processos fisiológicos. De facto, outros desencadeantes de Enxaqueca (por ex. stress e perturbação do sono) afectam a quantidade corporal total de água, aumentando as perdas

hídricas.⁽⁴⁰⁾ Após a percepção de stress, a hormona estimulante de adrenocorticotrofina induz a libertação de adrenocorticotrofina, conduzindo à hipersecreção de glicocorticóides ⁽⁴¹⁾, que por sua vez aumentam a excreção de sódio e, consequentemente, de água (devido aos efeitos dos glucocorticóides na produção do peptídeo natriurético e no fluxo glomerular renal). O sono, principalmente o sono profundo, possui uma influência inibitória no mecanismo do stress, isto é, inibe o eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal ⁽⁴²⁾, promovendo o aumento plasmático da aldosterona, o que conduz à retenção de sódio e, consequentemente, de água. Pelo contrário, perturbações do sono conduzem à alteração deste mecanismo, causando aumento da excreção de água. A manutenção do equilíbrio hidroelectrolítico é essencial para a maioria ou todos os sistemas biológicos, pois apenas funcionam adequadamente dentro de determinados parâmetros de osmolalidade plasmática. Isto é particularmente relevante para as células excitáveis, como é o caso dos neurónios, cuja actividade depende directamente do balanço iónico transmembranar. ^(39, 40) O impacto de alterações subtis da ingestão de água na frequência de Enxaquecas, como foi observado neste caso clínico ⁽⁴⁰⁾ e relatado por outros doentes, sugere que as alterações do balanço hídrico (geralmente assintomáticas), dentro de limites fisiológicos, podem facilitar disfunções celulares reversíveis em indivíduos susceptíveis e, assim, podem constituir um potencial campo para intervenção terapêutica. Apesar destes factos, a cefaleia derivada de privação de água não é mencionada na classificação de dor facial e da cabeça da *International Headache Society*. Esta cefaleia talvez não tenha sido, previamente, descrita, uma vez que os indivíduos como sabem que ingerindo água aliviam rapidamente a cefaleia, não procuram apoio médico. Assim, antes de se fazerem recomendações clínicas,

os mecanismos subjacentes à acção/efeito da água na fisiopatologia da Enxaqueca necessitam de futuras investigações clínicas em grande escala.⁽³⁸⁾

2.2.2. ÁCIDOS GORDOS POLINSATURADOS N-3

As PGs, os leucotrienos (LTs) (produtos das vias da ciclooxigenase e lipoxigenase, respectivamente) e o tromboxano A₂ (TXA₂), são potentes mediadores inflamatórios envolvidos na patogénese de cefaleias e estão aumentados em doentes com Enxaqueca, cuja fisiopatologia se relaciona com a inflamação neurogénica e perivascular.⁽⁴³⁾ Para além disso, sabe-se que as cefaleias ligeiras a moderadas podem ser eliminadas por fármacos anti-inflamatórios não esteróides.⁽⁴⁴⁾ Assim sendo, a melhoria da Enxaqueca pode ser possibilitada a longo prazo, pela modulação alimentar dos precursores das prostaglandinas E₂ (PGE₂), isto é, reduzindo a ingestão de ácido araquidónico; ou diminuindo a produção de ácido araquidónico (através da ingestão de ácido α -linolénico); ou substituindo o ácido γ -linolénico, de forma a promover um aumento das prostaglandinas E₁ (PGE₁) (anti-inflamatórias) em relação à PGE₂ (pró-inflamatórias) (*vide* figura 3).⁽⁴⁴⁾

Segundo o estudo publicado por Wagner et al.⁽⁴⁴⁾, no qual foram administrados ácidos gordos polinsaturados (AGPI) a doentes com Enxaqueca durante um período de 6 meses, houve uma redução da gravidade, da frequência e da duração dos ataques em 86% dos casos; 22% dos casos ficaram livres de Enxaqueca e mais de 90% dos casos obtiveram uma redução de alguns sintomas (náusea e vómitos). Neste estudo houve ingestão regular de ácido α -linolénico e ácido γ -linolénico (1800mg/dia), incluindo as co-enzimas vitamina B6 e niacina e

os antioxidantes vitamina C e D- α -tocoferol. Além disto, os doentes foram instruídos para evitar elevadas doses de ácido araquidónico. Na maioria dos casos, a auto-medicação para a Enxaqueca mudou de ergotamina, fármacos com combinação de ergotamina, e sumatriptanos para anti-inflamatórios não esteróides, excepto em 14% dos doentes em que não houve melhoria. ⁽⁴⁴⁾

A elevada ingestão de AGPI n-6 nas dietas ocidentais resulta numa predominância destes fosfolípidos da parede celular. Após uma alteração dos níveis de serotonina no cérebro, estes AGPI n-6, particularmente o ácido araquidónico, são libertados e inicia-se uma cascata de potentes PGs (série 2) e LTs (série 4) (*vide* figura 3). Dados *in vitro* sugerem que as PGs, tais como PGE₂, estão envolvidas na inflamação neurogénica e podem facilitar a excitação do nociceptor. Dados *in vivo* sugerem que a resposta inflamatória neurovascular no cérebro, mediada pelas PGE₂ e LTs, produz cefaleia e outros sintomas associados (náusea e vómitos). ⁽⁴³⁾

Os AGPI n-3 competem com os AGPI n-6 para a produção de PGs e LTs ao nível da incorporação nos fosfolípidos da parede celular. ^(43, 45) O AGPI n-3 essencial, α -ácido linolénico, encontra-se sobretudo em óleos vegetais, carne, nozes, feijões e legumes (beldroega, brócolos, espinafres). Após a ingestão e absorção, as células transformam-no em AGPI n-3 de cadeia muito longa, nomeadamente ácido eicosapentanóico (EPA) e ácido docosahexaenóico (DHA). No entanto, como o organismo tem uma capacidade limitada para esta transformação, recomenda-se uma ingestão de peixes gordos, como por exemplo salmão, arenque e cavala, ou os respectivos óleos. Assim, aumentando a ingestão de AGPI n-3 ocorre a incorporação de ainda mais AGPI n-3 nos fosfolípidos e reduz-se a formação de potentes PGs e LTs. ⁽⁴³⁾ O efeito benéfico

da suplementação com AGPI n-3 resulta num aumento de produção de PGs de série 3 e de LTs de série 5 que contribuem para a atenuação da inflamação neurogénica e perivascular cerebral e para a redução de sintomas associados à cefaleia (*vide* figura 3).^(43, 45)

Harel et al.⁽⁴³⁾ examinaram a suplementação com óleo de peixe rico em AGPI n-3 de cadeia muito longa em adolescentes com Enxaqueca e concluíram que existe uma significativa redução da frequência, duração e gravidade de cefaleias aquando do tratamento com óleo de peixe e do tratamento com azeite. Embora o azeite tenha sido usado como placebo, não se verificaram diferenças significativas entre os dois tratamentos. Esta acção protectora do ácido oleico, o principal ácido gordo do azeite, pode estar relacionada com vários aspectos. Este ácido gordo pode ser convertido *in vivo* em oleamida, que induz efeitos neurológicos em animais, incluindo a modulação de vários subtipos de receptores de serotonina. Além disso, os compostos fenólicos do azeite inibem a formação de LTs ao nível da lipoxigenase-5. Sabe-se também que a suplementação com azeite conduz a uma redução nas moléculas de adesão a nível vascular que desempenham funções nos processos inflamatórios.⁽⁴³⁾

No entanto, um estudo realizado por Pradalier et al.⁽⁴⁶⁾ não confirma o sucesso dos AGPI n-3 na prevenção de Enxaqueca. O estudo (*vide* figura 4) consistiu na administração de placebo (azeite e lactose) durante um período cego de 4 semanas; aleatorização dos doentes em dois grupos e posterior tratamento duplamente cego, durante 16 semanas, com 6g/dia de placebo ou 6g/dia de óleo de peixe [contendo 30% de AGPI (18% EPA e 12% DHA)], seguido de um período de 4 semanas com placebo. Neste trabalho verificou-se que, entre o grupo placebo e o grupo do óleo de peixe, a intensidade e duração média dos ataques e

a recorrência à medicação não foi significativamente diferente. Apesar de uma pré-fase de 1 mês com placebo, foi observado um efeito placebo muito forte (redução de 45% dos ataques entre a pré-fase e o período de tratamento de 16 semanas). ⁽⁴⁶⁾ Neste estudo, a constituição em azeite do placebo coincide, curiosamente, com o placebo utilizado no estudo de Harel et al. ⁽⁴³⁾. Deste modo, podemos reforçar o possível papel protector do azeite.

Os níveis plasmáticos do metabolito 11-dehidrotromboxano B₂ (indicador da produção de TXA₂ *in vivo*) estão elevados em doentes com Enxaqueca durante os períodos sem cefaleia, o que pode sugerir a existência de uma contínua activação plaquetária. ⁽⁴⁷⁾ Além disso, os níveis de PGE₂ e TXA₂ (pró-inflamatórios) estão significativamente aumentados na saliva durante os ataques de Enxaqueca. ⁽⁴⁸⁾ Após a sua ingestão, os AGPI n-3 são incorporados nas membranas, modulando a sua reactividade: *in vitro* inibem a agregação plaquetária, modificando a produção e estrutura dos tromboxanos e a concentração e actividade de diferentes factores de coagulação. Consequentemente, há uma diminuição da libertação de serotonina pelas plaquetas. ⁽⁴⁶⁾

Adicionalmente, demonstrou-se que o DHA inibe a produção de NO pelos macrófagos, por múltiplas vias. ^(49, 50) A libertação de NO pelos vasos sanguíneos, terminações nervosas perivasculares ou pelo tecido cerebral é um mecanismo molecular que desencadeia espontaneamente a dor na Enxaqueca. Esta hipótese é suportada pelo facto da infusão do inibidor da enzima síntase do NO ser efectiva no tratamento agudo da Enxaqueca. ⁽⁵¹⁾

Finalmente, estudos *in vivo* e *in vitro* sugerem a possibilidade dos AGPI n-3 influenciarem os níveis de serotonina no SNC e os seus efeitos nos neurónios e

vasos sanguíneos. ⁽⁴³⁾ O défice de DHA está associado a disfunções da estabilidade da membrana neuronal e da transmissão de serotonina, noradrenalina e dopamina, o que pode estar relacionado com a etiologia da disfunção cognitiva da depressão. ⁽⁵²⁾

2.2.3. RIBOFLAVINA

A riboflavina é uma vitamina precursora de duas co-enzimas, a mononucleótido de flavina e a dinucleótido de flavina e adenina, envolvidas na transferência de electrões em reacções de oxidação-redução. ⁽⁵³⁾ Tendo em conta que o cérebro de doentes com Enxaqueca é caracterizado, entre os ataques, por uma redução do potencial fosforilativo mitocondrial, a riboflavina, ao aumentar a eficiência energética mitocondrial, pode ter efeitos profiláticos nesta patologia. ⁽⁵⁴⁾

Baseado na hipótese de que uma disfunção no metabolismo oxidativo pode contribuir, entre outros factores, para o desenvolvimento de Enxaqueca, Boehnke et al. ⁽⁵³⁾ investigaram a eficácia da riboflavina no tratamento desta patologia. Nesse estudo os doentes ingeriram diariamente cápsulas de 400mg de riboflavina e, como resultado, a frequência de ataques diminuiu significativamente (*vide* figura 5). O tratamento farmacológico, principalmente a utilização de triptanos, também diminuiu. Contudo, a duração e a intensidade da cefaleia não se alterou significativamente. Schoenen et al. ^(54, 55) também investigaram a eficácia desta vitamina na profilaxia da Enxaqueca. Demonstraram a eficácia do tratamento com elevadas doses de riboflavina (400mg/dia) na redução da frequência e da gravidade dos ataques de Enxaqueca. ^(55, 56)

Sándor et al. ⁽⁵⁷⁾ examinaram os diferentes efeitos de tratamento com β -bloqueadores e com riboflavina no processamento de informação no córtex em

doentes com Enxaqueca. Nesse trabalho demonstraram que o processamento anormal de informação, avaliado pela dependência de intensidade dos potenciais eléctricos suscitados pelo estímulo auditivo, tende a normalizar (reduzindo a frequência de ataques) após a administração de β -bloqueadores, mas não após o tratamento com riboflavina. Os autores concluíram que os β -bloqueadores e a riboflavina actuam em dois mecanismos fisiopatológicos distintos (*vide* figura 6), isto é, os β -bloqueadores alteram a excitabilidade neuronal e/ou a actividade de neurotransmissores, originando efeitos laterais no SNC e aumentando os níveis cerebrais de serotonina; e a riboflavina melhora a função mitocondrial sem alterar a excitabilidade neuronal, o que pode explicar a excelente tolerância e a ausência de efeitos secundários desta vitamina. Este estudo sugere que a combinação dos dois tratamentos pode ser mais eficiente, visto que são igualmente eficazes e participam em diferentes mecanismos, sem aumentar os efeitos laterais no SNC.

⁽⁵⁷⁾ Num outro ensaio, Maizels et al. ⁽⁵⁸⁾ compararam, em doentes com Enxaqueca, a administração de uma combinação de riboflavina (400mg), magnésio (300mg) e tanaceto (100mg) *versus* placebo (25mg de riboflavina). O tanaceto é um extracto de uma planta pertencente à família *Asteraceae*; é composto por uma substância, o partenolídeo, que inibe a libertação plaquetária de serotonina e histamina; diminui a resposta do músculo liso a substâncias endógenas vasoactivas, tais como noradrenalina, acetilcolina, PGs, histamina e serotonina; e inibe a produção de LTs e tromboxano B₂. ⁽⁵⁹⁾ Os autores concluíram que esta combinação teve um efeito comparável às 25mg de riboflavina. ⁽⁵⁸⁾ As doses de riboflavina e tanaceto são comparáveis às doses usadas noutros ensaios com sucesso, mas a dose de magnésio é muito baixa: ensaios prévios usaram 450-600mg. Davis ⁽⁶⁰⁾ confirma, pessoalmente, a segurança e a eficácia de elevada dose de riboflavina na

profilaxia da Enxaqueca pois conduziu, nele próprio, um ensaio com riboflavina e com amitriptilina. Os dois tratamentos revelaram igual eficácia mas a riboflavina demonstrou uma melhor tolerância. Considerando a grande eficácia, excelente tolerabilidade e baixo custo económico, a riboflavina revela ser uma escolha alternativa na profilaxia da Enxaqueca, em comparação com outros agentes farmacológicos profiláticos.

2.2.4. Co-ENZIMA Q10

Análises bioquímicas a plaquetas e biopsias de músculo efectuadas em doentes com Enxaqueca, revelaram uma actividade diminuída das enzimas da cadeia respiratória. No entanto, a base molecular ainda não está completamente compreendida sendo necessários estudos que clarifiquem se a Enxaqueca está associada a mutações, ainda não identificadas, no DNA mitocondrial ou em genes nucleares que codificam as proteínas mitocondriais. ⁽⁶¹⁾ A Co-enzima Q-10 (CoEQ10) possui duas funções únicas que contribuem para os efeitos benéficos na prevenção de Enxaqueca – a nível mitocondrial e a nível anti-oxidante. A nível mitocondrial, é um elemento essencial na cadeia transportadora de electrões (*vide* figura 7). ⁽⁶²⁾ Relativamente à função anti-oxidante, actua como neutralizadora dos radicais livres de oxigénio ⁽⁶²⁾ produzidos durante a inflamação neurovascular. ⁽⁹⁾ A deficiência de CoEQ10 é comum em crianças e adolescentes com Enxaqueca. ⁽⁶³⁾

A CoEQ10 faz parte integral de uma alimentação regular e a sua ingestão provém, principalmente, da carne vermelha e de aves. Assim, dada a sua vasta distribuição, é muito pouco provável que a deficiência seja devida a uma ingestão inadequada. ⁽⁶³⁾ No entanto, Crane ⁽⁶⁴⁾ afirma que a correcção da deficiência de

CoEQ10 requer uma quantidade maior do que a disponível na maioria dos alimentos. De forma a elevar significativamente os níveis sanguíneos e a possuir efeitos terapêuticos são necessários 100mg/dia de CoEQ10, indicando que são necessários elevados níveis sanguíneos para que a CoEQ10 alcance os tecidos com deficiência.

A CoEQ10 pode ser administrada por via oral ou parentérica. O pico de nível sanguíneo ocorre 5-10h após a administração oral. Os níveis endógenos situam-se, normalmente, entre 0,7 e 1µg/ml e podem ser elevados até duas vezes com uma dose oral de 100-150mg/dia. Na maioria das vezes a administração é bem tolerada com doses até 600mg/dia, com um excelente perfil de efeitos laterais (menos de 1%).⁽⁶²⁾

Num estudo realizado em 42 indivíduos adultos com Enxaqueca, os resultados foram superiores no grupo suplementado com CoEQ10 (47,6%) do que no grupo suplementado com placebo (14,4%), no que concerne à diminuição da frequência de ataques, do número de dias com cefaleia e do número de dias com náusea. O autor refere ainda que a CoEQ10 é eficaz e bem tolerada.⁽⁶⁵⁾ Outro estudo com 32 adultos a quem foram administrados 150mg/dia de CoEQ10 durante 3 meses, sem nenhum outro tipo de tratamento preventivo, obteve como resultado uma redução superior a 50% no número de dias com Enxaqueca em 61,3% dos doentes (*vide* figura 8) e uma redução na frequência de ataques.⁽⁶²⁾ No entanto, não reduziu significativamente a intensidade dos ataques de cefaleia. Os dados sugerem que a CoEQ10 começa a actuar após 4 semanas do início da terapia com 13,1% de redução no número de dias com Enxaqueca. O estudo também demonstrou o efeito benéfico em doentes com ou sem aura, a ausência de efeitos adversos significativos e a boa tolerância à administração de CoEQ10.

⁽⁶²⁾ Os níveis iniciais de CoEQ10 não foram medidos em nenhum destes estudos, logo não confirmaram a deficiência da co-enzima. ^(62, 65)

Hershey et al.⁽⁶³⁾ revelaram que a deficiência de CoEQ10 ocorre num significativo número de doentes e que a suplementação obteve uma resposta positiva, sugerindo ainda que a CoEQ10 tem um papel na patogénese e controlo de Enxaqueca. Neste estudo observou-se um elevado número (cerca de 74,6%) de indivíduos com um baixo nível total de CoEQ10 (<0,700µg/mL) e cerca de um terço dos doentes encontrava-se abaixo do intervalo de referência (0,5 – 1,5µg/mL). Os indivíduos com níveis de CoEQ10 abaixo de 0,700µg/mL, iniciaram a suplementação (inicialmente com 1-3 mg/kg/dia), aumentando os níveis séricos, e demonstraram uma redução significativa na frequência de cefaleias e uma melhoria na incapacidade relacionada com a Enxaqueca. ⁽⁶³⁾ A deficiência de CoEQ10 pode-se dever a uma diminuição da produção, absorção inadequada ou aumento do seu consumo. O stress oxidativo ou mitocondrial pode aumentar a necessidade metabólica de CoEQ10. Além do mais, reservas deficientes de CoEQ10 podem contribuir para a fase de iniciação de Enxaqueca pois há uma incapacidade de compensação deste stress metabólico. A melhoria da frequência de ataques demonstrada neste estudo sugere que a reversão da deficiência de CoEQ10 auxilia na recuperação da Enxaqueca. ⁽⁶³⁾

O governo federal do Canadá já divulga a suplementação de CoEQ10 informando os doentes acerca da dosagem e duração do tratamento para a profilaxia da Enxaqueca. ⁽⁶⁶⁾ No entanto, uma vez iniciada, ainda se desconhece se os doentes são capazes de corrigir a deficiência e nunca mais necessitar de futura suplementação, ou se esta é uma necessidade para o resto da vida. ⁽⁶³⁾

2.2.5. MAGNÉSIO

Embora o magnésio esteja facilmente disponível nos alimentos (verduras de folhas escuras, abacate, feijão, ervilha, carne, leite, etc), o grande número de condições necessárias à sua absorção e retenção (por ex. presença de vitamina D e B6, hidratação adequada) conduz, por vezes, à sua deficiência.⁽⁶⁷⁾

Segundo um artigo de revisão,⁽⁶⁸⁾ existe uma deficiência sistémica e cerebral de magnésio em doentes com Enxaqueca. Além disso, indivíduos com EA demonstraram uma anormalidade mitocondrial nas plaquetas e músculo e uma disfunção no metabolismo energético do córtex cerebral.⁽⁶⁸⁾ Evidências sugerem que cerca de 50% dos doentes possuem um baixo nível de magnésio ionizado e uma elevada razão de cálcio ionizado/magnésio ionizado durante um ataque de Enxaqueca e a infusão de magnésio, nestes doentes, resulta num alívio rápido e sustentado do ataque.^(69, 70)

Devido às funções fisiológicas do magnésio no ciclo energético da célula (participação em reacções de oxidação-redução, activação de enzimas, constituição das membranas celulares promovendo estabilidade membranar e diminuindo a permeabilidade da membrana plasmática), a deficiência de magnésio pode causar uma fosforilação oxidativa anormal na mitocôndria e uma instabilidade da polarização neuronal, dois aspectos característicos da Enxaqueca.⁽⁶⁸⁾ Por outro lado, o magnésio liga-se aos receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) de forma a manter a homeostasia do cálcio, isto é, actua diminuindo o cálcio intracelular. A deficiência de magnésio pode provocar a abertura dos canais de cálcio, o que por sua vez aumenta o cálcio intracelular, causa despolarização, liberta glutamato e aspartato e altera os níveis extracelulares de potássio. Esta alteração iónica e a libertação de aminoácidos podem iniciar a

DCA, promovendo a cascata de eventos implicados na fisiopatologia da Enxaqueca. ⁽⁶⁸⁾ Adicionalmente, uma elevação da razão de cálcio ionizado/magnésio ionizado está associada a um aumento da acção da serotonina plaquetária. ⁽⁷¹⁾ Acresce ainda que na presença de deficiência de magnésio, a célula endotelial não liberta NO, e os vasos sanguíneos não dilatam apropriadamente, aumentando o risco de hipertensão. Além do mais, a acumulação de NO na célula produz peroxinitrito, uma substância extremamente reactiva (formada a partir da reacção do NO com o superóxido), causando danos oxidativos no interior da célula. A combinação de hipertensão, disfunção da perfusão e lesão celular conduz a Enxaqueca. ⁽⁶⁷⁾ Finalmente, a deficiência de magnésio demonstrou aumentar a libertação de substância P, provocando uma resposta pró-inflamatória e inflamação neurogénica. Devido à diminuição do nível de magnésio, este não se pode ligar ao complexo receptor NMDA/canal de cálcio, o que provoca um influxo excessivo de cálcio que por sua vez promove a libertação de substância P. ⁽⁷²⁾

Num estudo em que foram administrados oralmente 600mg de magnésio (citrato de trimagnésio) durante 12 semanas *versus* placebo concluiu-se que a frequência de ataques de Enxaqueca diminuiu significativamente no grupo tratado com magnésio. Reacções adversas incluíram diarreia e irritação gástrica. ⁽⁷³⁾

Mauskop et al. ^(74, 75) relataram que o sulfato de magnésio, administrado por via intravenosa, alivia a dor dos ataques em doentes com hipomagnesémia. Bigal et al. ⁽⁷⁶⁾ investigaram as diferenças na eficácia da administração de sulfato de magnésio (1000mg) por via intravenosa entre a EO e EA. O sulfato de magnésio foi eficaz no tratamento dos sintomas associados em ambos os tipos de Enxaqueca. No entanto, pode ser usado sozinho no tratamento da EA ou como

terapia adjuvante na EO (*vide* figura 9). Demirkaya et al. ⁽⁷⁷⁾ demonstraram que a administração intravenosa de 1g de sulfato de magnésio é eficiente, segura e bem tolerada no tratamento de Enxaqueca. No entanto, Cete et al. ⁽⁷⁸⁾ investigaram, num estudo controlado por placebo, a eficácia da administração intravenosa de sulfato de magnésio (2g) *versus* metoclopramida (fármaco terapêutico de Enxaqueca) no tratamento de ataques agudos de Enxaqueca. Este estudo indicou que a administração destes dois compostos não foi mais eficaz do que o efeito placebo. Os resultados destas investigações sobre os efeitos do sulfato de magnésio são discrepantes, talvez devido a diferenças na metodologia aplicada.⁽⁷⁸⁾

Existem também algumas inconsistências no que diz respeito ao envolvimento do magnésio na origem desta patologia. Por exemplo, Mishima et al. ⁽⁷¹⁾ não verificaram diferenças significativas nos níveis plaquetários de magnésio entre doentes com Enxaqueca e o grupo controlo. Além disso, dados de outros estudos referem que os níveis séricos de magnésio tendem a estar mais baixos durante o ataque do que no período entre crises; e o nível de magnésio nos eritrócitos de doentes com Enxaqueca, durante o período sem cefaleia, não difere do grupo controlo. Estes dados sugerem, assim, que os níveis plaquetários de magnésio diminuem apenas durante as crises de Enxaqueca e/ou são diferentes dos níveis séricos. ⁽⁷¹⁾ Além disso, as condições fisiológicas necessárias à manutenção de níveis adequados de magnésio complicam a avaliação do efeito do magnésio ao longo dos ensaios clínicos. ⁽⁶⁷⁾

Alguns autores recomendam a suplementação oral com magnésio devido a um excelente perfil de segurança, baixo custo e eficácia demonstrada em alguns

estudos. Outros sugerem a realização de estudos de grande escala devido aos resultados contraditórios.

2.3. ENXAQUECA E A SUA ASSOCIAÇÃO COM OBESIDADE

As cefaleias primárias são bastante comuns e incapacitantes em indivíduos obesos, estando a Enxaqueca presente em 12,2% dos indivíduos obesos.⁽⁷⁹⁾ Os mecanismos que relacionam a Obesidade com a frequência e a gravidade dos ataques de Enxaqueca ainda são incertos. Contudo, estas duas patologias podem estar relacionadas através de uma perspectiva bioquímica (*vide* figura 10). Por um lado, a Obesidade caracteriza-se por um estado pró-inflamatório sistémico e crónico (os adipócitos secretam uma grande variedade de citocinas, incluindo a IL-6, a proteína C reactiva e o factor de necrose tumoral α , que promovem a inflamação; e está associada a um aumento da quantidade de macrófagos no tecido adiposo, que também produzem citocinas) (*vide* figura 11⁽⁸⁰⁾) e a um estado pró-trombótico.^(81, 82) Por outro, a inflamação neurovascular está implicada na fisiopatologia da Enxaqueca.⁽⁸⁾

Segundo Zelissen et al.⁽⁸³⁾, a concentração do CGRP é significativamente maior em indivíduos obesos, particularmente em mulheres, do que no grupo controlo; e uma refeição com grande teor de gordura eleva significativamente os níveis deste péptido. No entanto, após a perda de peso os níveis não se alteraram. Os autores sugerem que níveis plasmáticos elevados do CGRP podem constituir o fenómeno primário em mulheres obesas e que a ingestão de gordura pode estar associada com a secreção aumentada deste péptido. Este facto pode ser importante, visto que o CGRP é um importante mediador pós-sináptico da inflamação neurovascular presente na Enxaqueca.⁽⁸⁴⁾ O CGRP, neuropéptido

libertado pelo nervo trigémio, dilata os vasos sanguíneos intracraniais e transmite a nocicepção vascular. Além disso, foi proposto que a inibição da libertação do CGRP pelo nervo trigémio, bem como, a inibição da vasodilatação craniana induzida pelo CGRP através de antagonistas selectivos do seu receptor, podem impedir o ataque de Enxaqueca. ⁽⁸⁴⁾ Alguns dos fármacos anti-Enxaqueca (por ex. triptanos) actuam através destes dois mecanismos. ⁽⁸⁴⁾

Também a adiponectina, adipocina secretada pelo tecido adiposo, pode estabelecer uma relação entre Obesidade e Enxaqueca. De acordo com duas revisões da literatura científica ^(85, 86), a adiponectina, em concentrações normais, possui actividades anti-inflamatórias, tais como inibição da IL-6 e da formação de IL-8 induzida pelo factor de necrose tumoral, e a indução de citocinas anti-inflamatórias, como por exemplo IL-10 e IL-1. Além disso, os níveis de adiponectina são inversamente correlacionados com os níveis da proteína C reactiva, do factor de necrose tumoral α e da IL-6. Em concentrações baixas, a adiponectina possui actividade pró-inflamatória, activando a libertação de citocinas pró-inflamatórias e o metabolismo fosfolipídico no tecido adiposo. Níveis desta hormona são inversamente correlacionados com o índice de massa corporal (IMC) e a perda de peso aumenta significativamente os níveis circulantes. Assim, a adiponectina é sobre-expressa em resposta a um estímulo inflamatório. ^(85, 86) Especificamente, a modulação dos níveis de adiponectina podem não só estar envolvidos com a Obesidade, mas também com a Enxaqueca. Adicionalmente, esta hormona pode ser protectora ou provocar cefaleia, isto é, evidências suportam a ideia de que níveis elevados e sustentados são protectores, enquanto que níveis baixos seguidos de uma elevação significativa podem estar correlacionados com a origem de cefaleia. ⁽⁸⁶⁾ Por outro

lado, a adiponectina parece promover a agregação plaquetária ⁽⁸⁷⁾ e a produção de NO. ⁽⁸⁶⁾

A leptina, hormona produzida sobretudo pelos adipócitos, actua regulando a ingestão alimentar e a homeostasia energética, ou seja, os níveis circulantes de leptina previnem a obesidade através da sua acção nos centros superiores do cérebro que, por sua vez, diminuem o apetite. Como a leptina é secretada pelo tecido adiposo, os indivíduos obesos possuem níveis elevados desta hormona. Além disso, a leptina demonstrou exercer efeitos vasculares via receptores da leptina distribuídos amplamente nas células endoteliais, activando o sistema nervoso simpático. Por outro lado, a leptina possui propriedades inflamatórias. Curiosamente, os níveis de leptina, de massa gorda e de percentagem de gordura demonstraram estar significativamente mais baixos em indivíduos com Enxaqueca (na fase interictal) do que em indivíduos saudáveis, apesar do IMC não diferir entre os dois. ⁽⁸⁸⁾ A leptina induz a activação simpática através dos seus efeitos no hipotálamo; logo, espera-se que a supressão da actividade simpática ocorra em períodos com baixo nível desta hormona. De facto, evidências indicam que o sistema nervoso simpático está hipoactivo em indivíduos com Enxaqueca, durante a fase entre crises, o que pode sugerir uma associação entre a leptina e esta patologia. Assim, são necessários estudos que investiguem uma potencial origem genética que causa o baixo nível de massa gorda em indivíduos com Enxaqueca e a relação, ainda desconhecida, entre a leptina e a Enxaqueca. ⁽⁸⁸⁾

Acresce ainda que um estudo ⁽⁸⁹⁾ realizado em mulheres com Obesidade mórbida concluiu uma elevada incidência de Enxaqueca, especialmente EA, entre estas mulheres sugerindo a produção extraovariana de estrogénios e estradiol no

tecido adiposo como o principal mecanismo responsável visto que a EA está associada a elevados níveis de estrogénio. ⁽⁹⁰⁾

2.3.1. OBESIDADE E A PROGRESSÃO DA ENXAQUECA

Cerca de 14% dos indivíduos com Enxaqueca episódica sofrem uma progressão da doença para cefaleia diária crónica (CDH).⁽⁹¹⁾ A progressão deve-se a uma susceptibilidade a factores de risco como a frequência de cefaleias, a sobre-utilização de fármacos, o abuso de cafeína, excesso de peso/obesidade (*vide* figura 10) e co-morbilidades psiquiátricas.⁽⁹²⁾ De facto, Bigal et al. ⁽⁹³⁾ confirmaram a associação entre obesidade e CDH e sugerem que esta associação foi relativamente específica para a Enxaqueca crónica mas não para a cefaleia tensional. Noutro estudo, ⁽⁹⁴⁾ determinaram a influência do IMC na prevalência, frequência de ataques e aspectos clínicos da Enxaqueca. Os resultados do estudo sugerem que: 1) a prevalência de Enxaqueca não varia significativamente em função do IMC; 2) a Obesidade está significativamente associada com o número de dias por mês de ataques de cefaleia; 3) o IMC está associado significativamente com a gravidade dos ataques; 4) o IMC influencia alguns dos sintomas associados à Enxaqueca, tais como fotofobia e fonofobia, mas não a náusea. Segundo outro estudo ⁽⁹⁵⁾, a obesidade é um factor exacerbante de Enxaqueca, mas não de outras cefaleias episódicas. Entre indivíduos com Enxaqueca, a Obesidade associou-se a uma elevada frequência de cefaleias, assim como a um elevado grau de incapacidade, demonstrando que estas duas características variam em função do IMC (*vide* tabela 3). São necessários estudos prospectivos de forma a investigar se uma redução de peso em indivíduos obesos está associada a uma diminuição de ataques de

Enxaqueca. Por outro lado, Peterlin et al.⁽⁹⁶⁾ referem que os níveis séricos de adiponectina e seus oligómeros estão elevados em mulheres com CDH e sugerem que a obesidade visceral, determinada pela razão cintura/anca, é um factor de risco para a CDH em mulheres.

2.3.2. INSULINO-RESISTÊNCIA

Rainero et al.⁽⁹⁷⁾ publicaram um estudo em que a sensibilidade à insulina demonstrou estar alterada, isto é, durante o teste oral de tolerância à glicose, as concentrações plasmáticas de glicose foram significativamente maiores em doentes com Enxaqueca (não obesos, sem Diabetes Mellitus e normotensos) do que em controlos. Os dados sugerem, assim, a presença de insulino-resistência na Enxaqueca. A possível relação entre o metabolismo da insulina e a Enxaqueca baseia-se em várias evidências: 1) os doentes com Enxaqueca reportam, frequentemente, que o jejum, condição em que há activação do receptor da insulina, é um factor desencadeante de ataques de cefaleia; 2) uma dieta pobre em sacarose pode reduzir a frequência de ataques de Enxaqueca; 3) nos doentes com Enxaqueca, o aparecimento de Diabetes aumenta significativamente a média do número de dias com cefaleia. Além disso, eventos biológicos adversos associados à insulino-resistência incluem inflamação sistémica, hipertensão, função endotelial alterada, agregação plaquetária aumentada, entre outros. Grande parte destas alterações foi demonstrada em indivíduos com Enxaqueca.⁽⁹⁷⁾ No entanto, Cavestro et al.⁽⁹⁸⁾ demonstraram que a cefaleia está associada a elevados níveis sanguíneos de glicose, em jejum, enquanto que a Enxaqueca está especificamente associada a elevados níveis de insulina, após o jejum e após o teste oral de tolerância à glicose. Além disso, neste estudo os indivíduos

com Enxaqueca revelaram dois perfis: sensibilidade à insulina ou insulino-resistência. Deste modo, a desordem metabólica associada à Enxaqueca não pode ser explicada apenas pela teoria da insulino-resistência. O autor sugere que a insulina desempenha uma função importante fisiopatologia da Enxaqueca e que deve ser avaliado o impacto de uma alimentação programada para corrigir a insulino-resistência ou hiperinsulinemia de forma a estimar os seus efeitos na Enxaqueca. ⁽⁹⁸⁾ Estes dados ajudam a explicar, em parte, alguns aspectos que relacionam a Obesidade e a Enxaqueca pois a insulino-resistência pode induzir Obesidade e também está correlacionada com os níveis de CGRP (o CGRP induz a insulino-resistência *in vitro* e inibe a secreção de insulina). ^(98, 99)

2.3.3. TERAPIA FARMACOLÓGICA DA OBESIDADE – SIBUTRAMINA

A Sibutramina é um fármaco inibidor da recaptação de serotonina e de noradrenalina, o que induz a diminuição do consumo alimentar e aumenta a termogénese. ⁽¹⁰⁰⁾ Alguns dos efeitos adversos mais frequentes são cefaleia, xerostomia, insónia e hipertensão. ^(100, 101) Por interferir com o SNC e simpático, a Sibutramina é contra-indicada em doentes obesos que utilizam fármacos inibidores da recaptação de serotonina, isto é, fármacos anti-Enxaqueca. ^(79, 101)

3. ANÁLISE CRÍTICA E CONCLUSÃO

A Enxaqueca é uma cefaleia primária, com elevada prevalência na nossa sociedade, bem como, com elevado impacto socio-económico e individual devido a vários graus de incapacidade inter- e intra-individual. ⁽¹⁰²⁾ Esta patologia é multifactorial com várias causas subjacentes, tais como o stress, a intolerância alimentar, o desequilíbrio neuroendócrino e alterações nutricionais.

Indivíduos susceptíveis podem sofrer um ataque de Enxaqueca após a ingestão de determinados alimentos. Estes alimentos possuem certas substâncias químicas que influenciam a fisiopatologia da Enxaqueca. Embora alguns factores desencadeantes tenham sido razoavelmente bem estudados epidemiologicamente ou em ensaios clínicos, uma relação causal num dado doente pode ser difícil de estabelecer. A abordagem do doente, acerca dos factores desencadeantes, deve basear-se em evidências científicas e deve focar apenas os factores passíveis de serem modificados nesse doente. Este deve manter um diário com informação acerca do ataque de Enxaqueca em paralelo com os hábitos alimentares, de forma a poder estabelecer uma associação plausível entre a alimentação e a Enxaqueca. Além disso, nem todos os doentes são susceptíveis às mesmas substâncias químicas. Assim, uma alimentação que elimine totalmente estes agentes não assegura a ausência de Enxaqueca em todos os doentes.

Encontram-se disponíveis vários tratamentos farmacológicos para a profilaxia da Enxaqueca ⁽¹⁰²⁻¹⁰⁴⁾ (*vide* quadro 1 e 2). No entanto, a terapia farmacológica possui vários efeitos secundários que impedem os doentes de os administrar cronicamente. Além disso, muitos doentes não respondem adequadamente à terapia farmacológica. O ganho de peso corporal associado a tratamento farmacológico profilático na Enxaqueca é um importante efeito secundário que, habitualmente, afecta a saúde em geral, a auto-estima e a qualidade de vida. ⁽¹⁰⁴⁾ Como a terapia farmacológica na Enxaqueca é administrada cronicamente, o seu uso diário pode contribuir para a prevalência de obesidade. Os fármacos utilizados na terapia da Obesidade (ex. Sibutramina) provocam cefaleia como efeito secundário; os fármacos anti-Enxaqueca podem

causar oscilações de peso, tanto ganho (por ex. tricíclicos, corticosteróides, flunarizina, divalproex) como perda de peso ⁽⁷⁹⁾ (*vide* quadro 2).

As variáveis que caracterizam os ataques de cefaleia (intensidade, gravidade, frequência e duração) são passíveis de serem modificadas através da terapia nutricional. ⁽⁶³⁾ A modulação nutricional tem demonstrado grande eficácia na profilaxia da Enxaqueca no que concerne à riboflavina, ao magnésio, à coenzima Q10, aos ácidos gordos polinsaturados n-3 e à água. Deste modo, a modulação nutricional tem uma função directa na prevenção de Enxaqueca, assim como corrige a possível deficiência nutricional para que os fármacos sejam completamente eficazes. Além disso, o facto dos suplementos nutricionais não causarem efeitos secundários notáveis resultou num elevado nível de satisfação e concordância por parte dos doentes. A Enxaqueca, em particular, é uma desordem de indivíduos jovens que se pode despoletar durante a infância e regredir ou não na fase adulta. Habitualmente, estes doentes e os respectivos pais resistem à terapia farmacológica, especialmente quando é necessário utilizá-la diariamente; logo, a terapia nutricional é uma boa alternativa.

Contudo, nem todos os indivíduos possuem o mesmo mecanismo bioquímico implicado na etiologia da Enxaqueca. Assim, é sensato considerar que um produto combinado de vários nutrientes implicados na profilaxia da Enxaqueca é eficaz numa maior percentagem da população do que cada um dos nutrientes individualmente. ⁽⁵⁸⁾ Deste modo, uma abordagem terapêutica envolvendo a suplementação em determinados nutrientes, em conjunto com um estilo de vida e alimentação saudável, pode ser eficaz no tratamento profilático da Enxaqueca.

Referências Bibliográficas

1. Sistema Nervoso Central: Enxaqueca - Reflexões [homepage]. Laboratórios Pfizer Ltda.; 2002? Disponível em: http://www.pfizer.pt/saude/nerv_enx_reflex.php. 2008 Jun 26.
2. Mueller LL. Diagnosing and managing migraine headache. J Am Osteopath Assoc. 2007; 107(10 Suppl 6):ES10-6
3. Monteiro JMP, Ribeiro CAF, Luzeiro IMdS, Machado MGdASF, Esperança PMFL. Recomendações terapêuticas para cefaleias [Internet]. Sociedade Portuguesa de Neurologia. Sociedade Portuguesa de Cefaleias.; 2003. [citado em: 2008 Jun 6]. Disponível em: http://www.spneurologia.org/pdf/cefaleias_recom_terap.pdf.
4. Wannmacher L, Cardo MB. Enxaqueca: mal antigo com roupagem nova [Boletim]. Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde - Brasil; 2004. Disponível em: <http://www.opas.org.br/medicamentos>.
5. Gallagher RM, Cutrer FM. Migraine: diagnosis, management, and new treatment options. Am J Manag Care. 2002; 8(3 Suppl):S58-73
6. SINAPSE [Internet]. Classificação Internacional das Cefaleias. Sociedade Internacional Cefaleias 2005. [citado em: 2008 Jun 1]. 24-33. Disponível em: www.spneurologia.org.
7. Pietrobon D. Familial hemiplegic migraine. Neurotherapeutics. 2007; 4(2):274-84
8. Rapoport AM, Bigal ME. Preventive migraine therapy: what is new. Neurol Sci. 2004; 25 Suppl 3:S177-85
9. Dodick DW. Examining the essence of migraine--is it the blood vessel or the brain? A debate. Headache. 2008; 48(4):661-7
10. Dreier JP, Kleeberg J, Petzold G, Priller J, Windmuller O, Orzechowski 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
11. Brennan KC, Beltran-Parrazal L, Lopez-Valdes HE, Theriot J, Toga AW, Charles AC. Distinct vascular conduction with cortical spreading depression. J Neurophysiol. 2007; 97(6):4143-51
12. MerckMedicus Modules [homepage]. Whitehouse Station: Merck & Co., Inc. [atualizado em: March 2001]. Migraine - Pathophysiology Disponível em: <http://www.merckmedicus.com/pp/us/hcp/diseasemodules/migraine/pathophysiology.jsp>.
13. 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
14. Millichap JG, Yee MM. The diet factor in pediatric and adolescent migraine. Pediatr Neurol. 2003; 28(1):9-15
15. Kelman L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. Cephalalgia. 2007; 27(5):394-402
16. Leira R, Rodriguez R. [Diet and migraine] [abstract]. Rev Neurol. 1996; 24(129):534-8
17. 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

18. Hannington E. Preliminary report on tyramine headache. *Br Med J.* 1967; 2(5551):550-1
19. 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
20. 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
21. Lipton RB, Newman LC, Cohen JS, Solomon S. Aspartame as a dietary trigger of headache. *Headache.* 1989; 29(2):90-2
22. Newman LC, Lipton RB. Migraine MLT-down: an unusual presentation of migraine in patients with aspartame-triggered headaches. *Headache.* 2001; 41(9):899-901
23. Van den Eeden SK, Koepsell TD, Longstreth WT, Jr., van Belle G, Daling JR, McKnight B. Aspartame ingestion and headaches: a randomized crossover trial. *Neurology.* 1994; 44(10):1787-93
24. Blumenthal HJ, Vance DA. Chewing gum headaches. *Headache.* 1997; 37(10):665-6
25. Koehler SM, Glaros A. The effect of aspartame on migraine headache. *Headache.* 1988; 28(1):10-4
26. Godber BL, Doel JJ, Sapkota GP, Blake DR, Stevens CR, Eisenthal R, et al. Reduction of nitrite to nitric oxide catalyzed by xanthine oxidoreductase. *J Biol Chem.* 2000; 275(11):7757-63
27. 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
28. Marcus DA, Scharff L, Turk D, Gourley LM. A double-blind provocative study of chocolate as a trigger of headache. *Cephalalgia.* 1997; 17(8):855-62; discussion 00
29. Bic Z, Blix GG, Hopp HP, Leslie FM. In search of the ideal treatment for migraine headache [abstract]. *Med Hypotheses.* 1998; 50(1):1-7
30. Anthony M. Individual free fatty acids and migraine [abstract]. *Clin Exp Neurol.* 1978; 15:190-6
31. 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
32. Bic Z, Blix GG, Hopp HP, Leslie FM, Schell MJ. The influence of a low-fat diet on incidence and severity of migraine headaches [abstrac]. *J Womens Health Gend Based Med.* 1999; 8(5):623-30
33. Mattsson P. Headache caused by drinking cold water is common and related to active migraine. *Cephalalgia.* 2001; 21(3):230-5
34. Kemper RH, Meijler WJ, Korf J, Ter Horst GJ. Migraine and function of the immune system: a meta-analysis of clinical literature published between 1966 and 1999. *Cephalalgia.* 2001; 21(5):549-57
35. Grant EC. Food allergies and migraine [abstract]. *Lancet.* 1979; 1(8123):966-9
36. Mylek D. [Migraine as one of the symptoms of food allergy] [abstract]. *Pol Tyg Lek.* 1992; 47(3-4):89-91

37. Spigt MG, Kuijper EC, Schayck CP, Troost J, Knipschild PG, Linssen VM, et al. Increasing the daily water intake for the prophylactic treatment of headache: a pilot trial. *Eur J Neurol*. 2005; 12(9):715-8
38. Blau JN, Kell CA, Sperling JM. Water-deprivation headache: a new headache with two variants. *Headache*. 2004; 44(1):79-83
39. Blau JN. Water deprivation: a new migraine precipitant. *Headache*. 2005; 45(6):757-9
40. Martins IP, Gouveia RG. More on water and migraine. *Cephalalgia*. 2007; 27(4):372-4
41. Bahr V, Franzen N, Oelkers W, Pfeiffer AF, Diederich S. Effect of exogenous glucocorticoid on osmotically stimulated antidiuretic hormone secretion and on water reabsorption in man. *Eur J Endocrinol*. 2006; 155(6):845-8
42. Vgontzas AN, Bixler EO, Lin HM, Prolo P, Mastorakos G, Vela-Bueno A, et al. Chronic insomnia is associated with nyctohemeral activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(8):3787-94
43. Harel Z, Gascon G, Riggs S, Vaz R, Brown W, Exil G. Supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids in the management of recurrent migraines in adolescents. *J Adolesc Health*. 2002; 31(2):154-61
44. Wagner W, Nootbaar-Wagner U. Prophylactic treatment of migraine with gamma-linolenic and alpha-linolenic acids. *Cephalalgia*. 1997; 17(2):127-30; discussion 02
45. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *J Am Coll Nutr*. 2002; 21(6):495-505
46. Pradalier A, Bakouche P, Baudesson G, Delage A, Cornaille-Lafage G, Launay JM, et al. Failure of omega-3 polyunsaturated fatty acids in prevention of migraine: a double-blind study versus placebo. *Cephalalgia*. 2001; 21(8):818-22
47. Kitano A, Shimomura T, Takeshima T, Takahashi K. Increased 11-dehydrothromboxane B2 in migraine: platelet hyperfunction in patients with migraine during headache-free period [abstract]. *Headache*. 1994; 34(9):515-8
48. Tuca JO, Planas JM, Parellada PP. Increase in PGE2 and TXA2 in the saliva of common migraine patients. Action of calcium channel blockers [abstract]. *Headache*. 1989; 29(8):498-501
49. Jeyarajah DR, Kielar M, Penfield J, Lu CY. Docosahexaenoic acid, a component of fish oil, inhibits nitric oxide production in vitro. *J Surg Res*. 1999; 83(2):147-50
50. Komatsu W, Ishihara K, Murata M, Saito H, Shinohara K. Docosahexaenoic acid suppresses nitric oxide production and inducible nitric oxide synthase expression in interferon-gamma plus lipopolysaccharide-stimulated murine macrophages by inhibiting the oxidative stress [abstract]. *Free Radic Biol Med*. 2003; 34(8):1006-16
51. Olesen J, Jansen-Olesen I. Nitric oxide mechanisms in migraine. *Pathol Biol (Paris)*. 2000; 48(7):648-57
52. Su KP. Mind-body interface: the role of n-3 fatty acids in psychoneuroimmunology, somatic presentation, and medical illness comorbidity of depression. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2008; 17 Suppl 1:151-7
53. Boehnke C, Reuter U, Flach U, Schuh-Hofer S, Einhaupl KM, Arnold G. High-dose riboflavin treatment is efficacious in migraine prophylaxis: an open study in a tertiary care centre. *Eur J Neurol*. 2004; 11(7):475-7

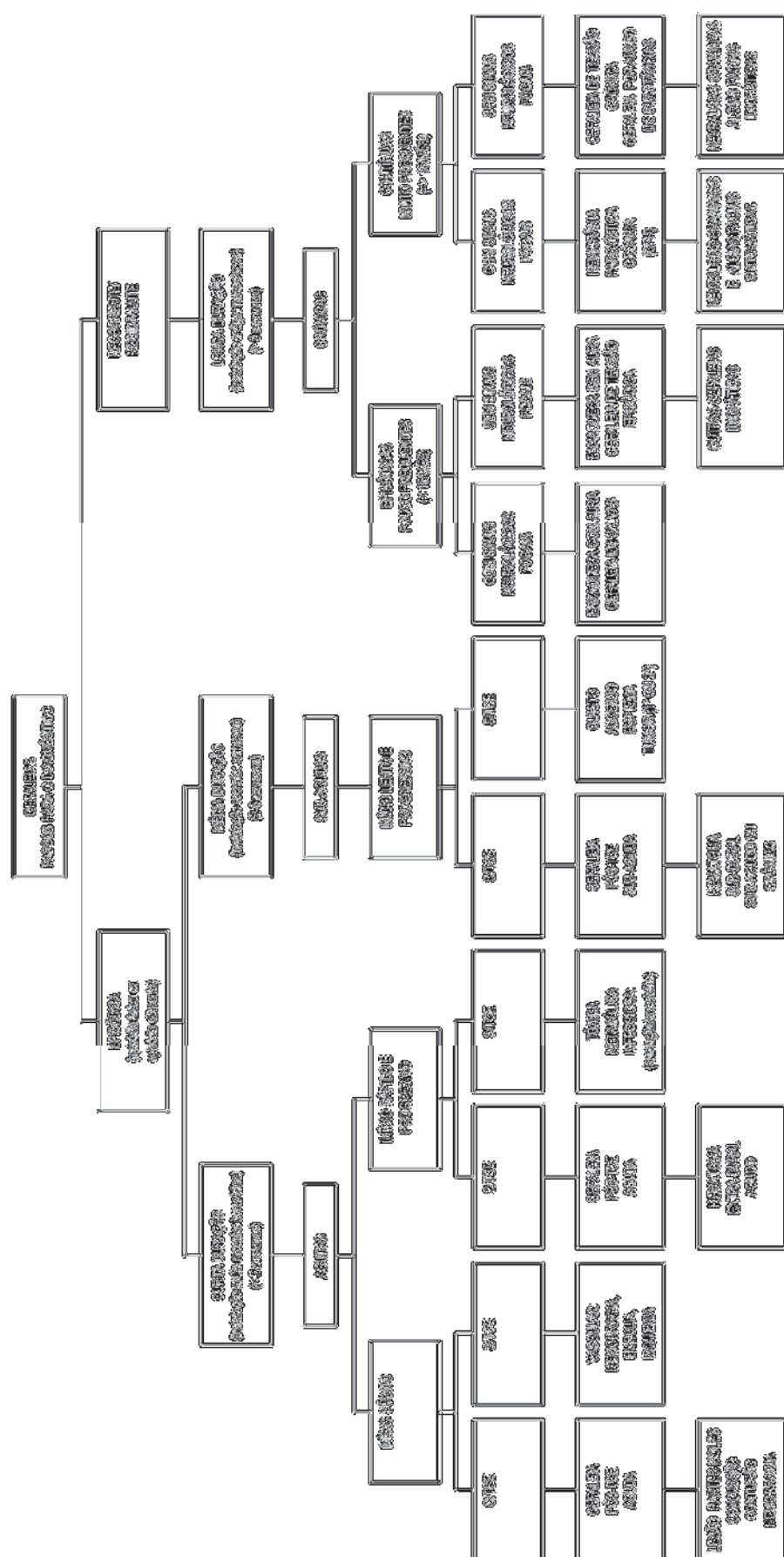
54. Schoenen J, Lenaerts M, Bastings E. High-dose riboflavin as a prophylactic treatment of migraine: results of an open pilot study [abstract]. *Cephalalgia*. 1994; 14(5):328-9
55. Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. A randomized controlled trial [abstract]. *Neurology*. 1998; 50(2):466-70
56. Breen C, Crowe A, Roelfsema HJ, Saluja IS, Guenter D. High-dose riboflavin for prophylaxis of migraine. *Can Fam Physician*. 2003; 49:1291-3
57. Sandor PS, Afra J, Ambrosini A, Schoenen J. Prophylactic treatment of migraine with beta-blockers and riboflavin: differential effects on the intensity dependence of auditory evoked cortical potentials. *Headache*. 2000; 40(1):30-5
58. Maizels M, Blumenfeld A, Burchette R. A combination of riboflavin, magnesium, and feverfew for migraine prophylaxis: a randomized trial. *Headache*. 2004; 44(9):885-90
59. Sinclair S. Migraine headaches: nutritional, botanical and other alternative approaches. *Altern Med Rev*. 1999; 4(2):86-95
60. Davis JS. High-dose riboflavin for the prevention of migraine: can we afford to ignore it? *Intern Med J*. 2004; 34(6):372-3; author reply 73
61. Sparaco M, Feleppa M, Lipton RB, Rapoport AM, Bigal ME. Mitochondrial dysfunction and migraine: evidence and hypotheses. *Cephalalgia*. 2006; 26(4):361-72
62. Rozen TD, Oshinsky ML, Gebeline CA, Bradley KC, Young WB, Shechter AL, et al. Open label trial of coenzyme Q10 as a migraine preventive. *Cephalalgia*. 2002; 22(2):137-41
63. Hershey AD, Powers SW, Vockell AL, Lecates SL, Ellinor PL, Segers A, et al. Coenzyme Q10 deficiency and response to supplementation in pediatric and adolescent migraine. *Headache*. 2007; 47(1):73-80
64. Crane FL. Biochemical functions of coenzyme Q10. *J Am Coll Nutr*. 2001; 20(6):591-8
65. Sandor PS, Di Clemente L, Coppola G, Saenger U, Fumal A, Magis D, et al. Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial [abstract]. *Neurology*. 2005; 64(4):713-5
66. Health Canada [*Homepage*]. Health Canada; 2007 [actualizado em: 2008-01-02]. Drugs and Health Products: COENZYME Q10 (UBIQUINONE-10). Disponível em: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/applications/licen-prod/monograph/mono_coenz-q10-eng.php.
67. Johnson S. The multifaceted and widespread pathology of magnesium deficiency. *Med Hypotheses*. 2001; 56(2):163-70
68. Welch KM, Ramadan NM. Mitochondria, magnesium and migraine. *J Neurol Sci*. 1995; 134(1-2):9-14
69. Mauskop A, Altura BM. Role of magnesium in the pathogenesis and treatment of migraines [abstract]. *Clin Neurosci*. 1998; 5(1):24-7
70. Mauskop A, Altura BT, Cracco RQ, Altura BM. Deficiency in serum ionized magnesium but not total magnesium in patients with migraines. Possible role of ICa^{2+}/IMg^{2+} ratio [abstract]. *Headache*. 1993; 33(3):135-8
71. Mishima K, Takeshima T, Shimomura T, Okada H, Kitano A, Takahashi K, et al. Platelet ionized magnesium, cyclic AMP, and cyclic GMP levels in migraine and tension-type headache. *Headache*. 1997; 37(9):561-4

72. Kramer JH, Mak IT, Phillips TM, Weglicki WB. Dietary magnesium intake influences circulating pro-inflammatory neuropeptide levels and loss of myocardial tolerance to postischemic stress. *Exp Biol Med* (Maywood). 2003; 228(6):665-73
73. Peikert A, Wilimzig C, Kohne-Volland R. Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multi-center, placebo-controlled and double-blind randomized study [abstract]. *Cephalalgia*. 1996; 16(4):257-63
74. Mauskop A, Altura BT, Cracco RQ, Altura BM. Intravenous magnesium sulphate relieves migraine attacks in patients with low serum ionized magnesium levels: a pilot study [abstract]. *Clin Sci (Lond)*. 1995; 89(6):633-6
75. Mauskop A, Altura BT, Cracco RQ, Altura BM. Intravenous magnesium sulfate rapidly alleviates headaches of various types [abstract]. *Headache*. 1996; 36(3):154-60
76. Bigal ME, Bordini CA, Tepper SJ, Speciali JG. Intravenous magnesium sulphate in the acute treatment of migraine without aura and migraine with aura. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2002; 22(5):345-53
77. Demirkaya S, Vural O, Dora B, Topcuoglu MA. Efficacy of intravenous magnesium sulfate in the treatment of acute migraine attacks. *Headache*. 2001; 41(2):171-7
78. Cete Y, Dora B, Ertan C, Ozdemir C, Oktay C. A randomized prospective placebo-controlled study of intravenous magnesium sulphate vs. metoclopramide in the management of acute migraine attacks in the Emergency Department. *Cephalalgia*. 2005; 25(3):199-204
79. Peres MF, Lerario DD, Garrido AB, Zukerman E. Primary headaches in obese patients. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005; 63(4):931-3
80. Lee YH, Pratley RE. The evolving role of inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep*. 2005; 5(1):70-5
81. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw*. 2006; 17(1):4-12
82. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115(5):911-9; quiz 20
83. Zelissen PM, Koppeschaar HP, Lips CJ, Hackeng WH. Calcitonin gene-related peptide in human obesity. *Peptides*. 1991; 12(4):861-3
84. Arulmani U, Maassenvandenbrink A, Villalon CM, Saxena PR. Calcitonin gene-related peptide and its role in migraine pathophysiology. *Eur J Pharmacol*. 2004; 500(1-3):315-30
85. Bigal ME, Lipton RB, Holland PR, Goadsby PJ. Obesity, migraine, and chronic migraine: possible mechanisms of interaction. *Neurology*. 2007; 68(21):1851-61
86. Peterlin BL, Bigal ME, Tepper SJ, Urakaze M, Sheftell FD, Rapoport AM. Migraine and adiponectin: is there a connection? *Cephalalgia*. 2007; 27(5):435-46
87. Naseem KM, Riba R. Adiponectin induces aggregation and activation of human platelets by a phosphatidyl inositol 3-kinase-dependent mechanism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007; 5(1):W-236
88. Guldiken B, Guldiken S, Demir M, Turgut N, Tugrul A. Low Leptin Levels in Migraine: A Case Control Study. *Headache*. 2008;
89. Horev A, Wirguin I, Lantsberg L, Ifergane G. A high incidence of migraine with aura among morbidly obese women. *Headache*. 2005; 45(7):936-8

90. MacGregor EA. Oestrogen and attacks of migraine with and without aura. *Lancet Neurol.* 2004; 3(6):354-61
91. Katsarava Z, Schneeweiss S, Kurth T, Kroener U, Fritsche G, Eikermann A, et al. Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine [abstract]. *Neurology.* 2004; 62(5):788-90
92. Lanteri-Minet M. [Identification of chronic daily headache risk factors to prevent migraine progression] [abstract]. *Rev Prat.* 2008; 58(6):639-42
93. Bigal ME, Lipton RB. Obesity is a risk factor for transformed migraine but not chronic tension-type headache [abstract]. *Neurology.* 2006; 67(2):252-7
94. Bigal ME, Liberman JN, Lipton RB. Obesity and migraine: a population study. *Neurology.* 2006; 66(4):545-50
95. Bigal ME, Tsang A, Loder E, Serrano D, Reed ML, Lipton RB. Body mass index and episodic headaches: a population-based study. *Arch Intern Med.* 2007; 167(18):1964-70
96. Peterlin BL, Alexander G, Tabby D, Reichenberger E. Oligomerization state-dependent elevations of adiponectin in chronic daily headache. *Neurology.* 2008; 70(20):1905-11
97. Rainero I, Limone P, Ferrero M, Valfre W, Pelissetto C, Rubino E, et al. Insulin sensitivity is impaired in patients with migraine. *Cephalalgia.* 2005; 25(8):593-7
98. Cavestro C, Rosatello A, Micca G, Ravotto M, Marino MP, Asteggiano G, et al. Insulin metabolism is altered in migraineurs: a new pathogenic mechanism for migraine? *Headache.* 2007; 47(10):1436-42
99. Gram DX, Hansen AJ, Wilken M, Elm T, Svendsen O, Carr RD, et al. Plasma calcitonin gene-related peptide is increased prior to obesity, and sensory nerve desensitization by capsaicin improves oral glucose tolerance in obese Zucker rats. *Eur J Endocrinol.* 2005; 153(6):963-9
100. Fortes RC, Guimarães NG, Haack A, Torres AAL, Carvalho KMB. Orlistat e sibutramina: bons coadjuvantes para perda e manutenção de peso? *Rev Bras Nutr Clin.* 2006; 21(3):244-51
101. Wooltorton E. Obesity drug sibutramine (Meridia): hypertension and cardiac arrhythmias. *CMAJ.* 2002; 166(10):1307-8
102. Rapoport AM, Bigal ME. Migraine preventive therapy: current and emerging treatment options. *Neurol Sci.* 2005; 26 Suppl 2:s111-20
103. Massiou H. [Prophylactic treatments of migraine]. *Rev Neurol (Paris).* 2000; 156 Suppl 4:4S79-86
104. Young WB, Rozen TD. Preventive treatment of migraine: effect on weight. *Cephalalgia.* 2004; 25(1):1-11
105. Vincent MB. Fisiopatologia da Enxaqueca [Figure]. *Arq Neuro-Psiquiatr* 1998; 56(4)
106. Kibiuk L. Migraines and serotonin receptors [Historial]. In: Society for neuroscience. Washington DC: Copyright ©; 1998. [atualizado em:2008; citado em: 2008 Jun 20]. Disponível em: http://www.sfn.org/index.cfm?pagename=brainBriefings_migrainesAndSerotonin.
107. Garófolo A, Petrilli AS. Esquematização da via de biossíntese dos ácidos graxos poliinsaturados. In: Balanço entre ácidos graxos ômega-3 e 6 na resposta inflamatória em pacientes com câncer e caquexia Campinas: Rev. Nutr. vol.19 no.5 2006. [citado em: 2008 Jun 20]. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-52732006000500009&lng=&nrm=iso&tlng=.

Anexos

Fluxograma	a1
Figuras.....	a2
Tabelas	a10
Quadros.....	a11



Figuras

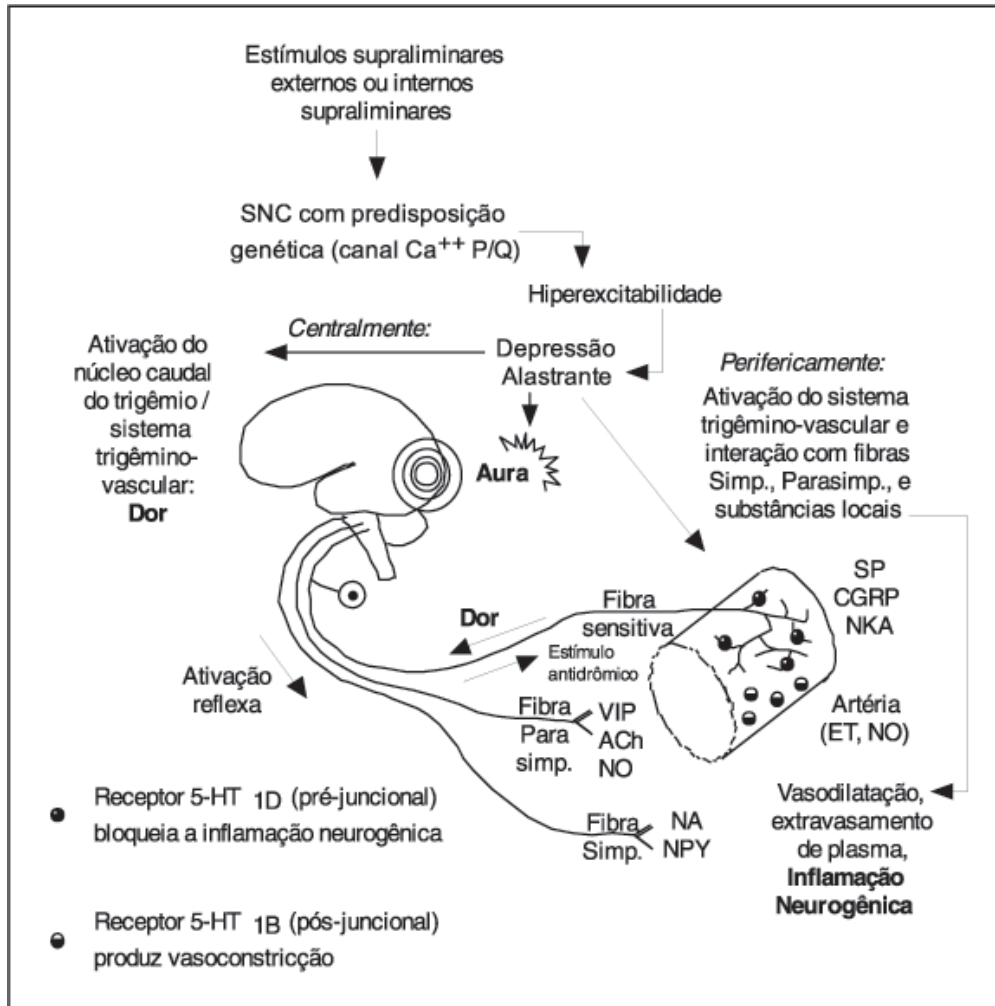


Figura 1: Fibras perivasculares sensitivas, simpáticas e parassimpáticas interagem com agentes vasoativos locais na produção da inflamação neurogênica. Retirado de VINCENT

(105)

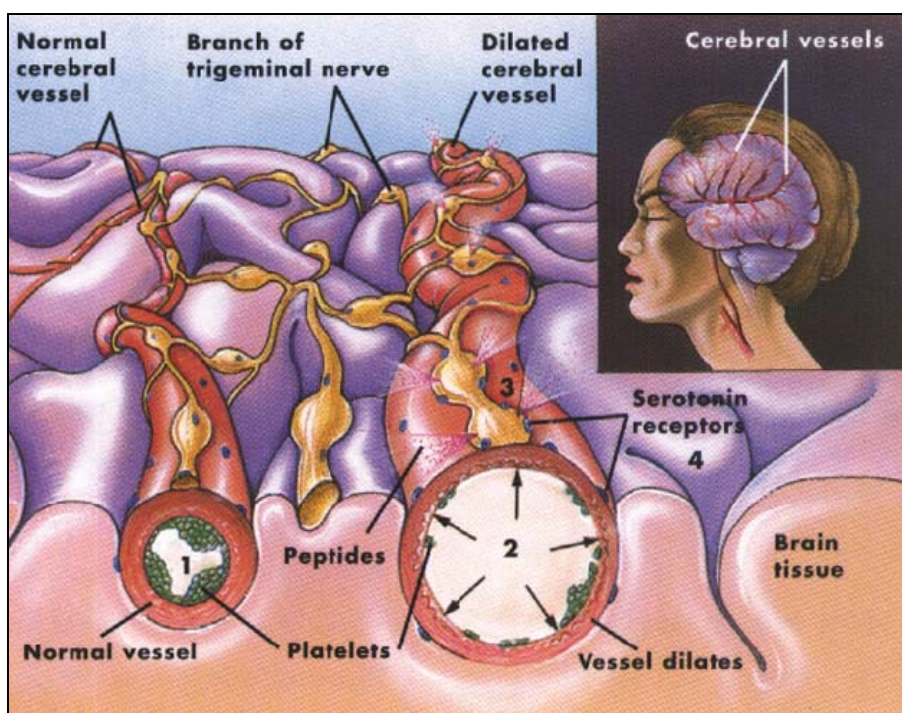


Figura 2: Alterações das funções mediadas pela serotonina na Enxaqueca. 1- os vasos sanguíneos possuem um tônus intrínseco sob condições normais; 2- durante o ataque de Enxaqueca, os vasos sanguíneos dilatam; 3- a dor característica da Enxaqueca pode ser provocada pela libertação de péptidos pelas terminações do nervo trigémio; 4- os receptores de serotonina são o local de actuação de vários fármacos anti-Enxaqueca.

Retirado de Kibiuk ⁽¹⁰⁶⁾

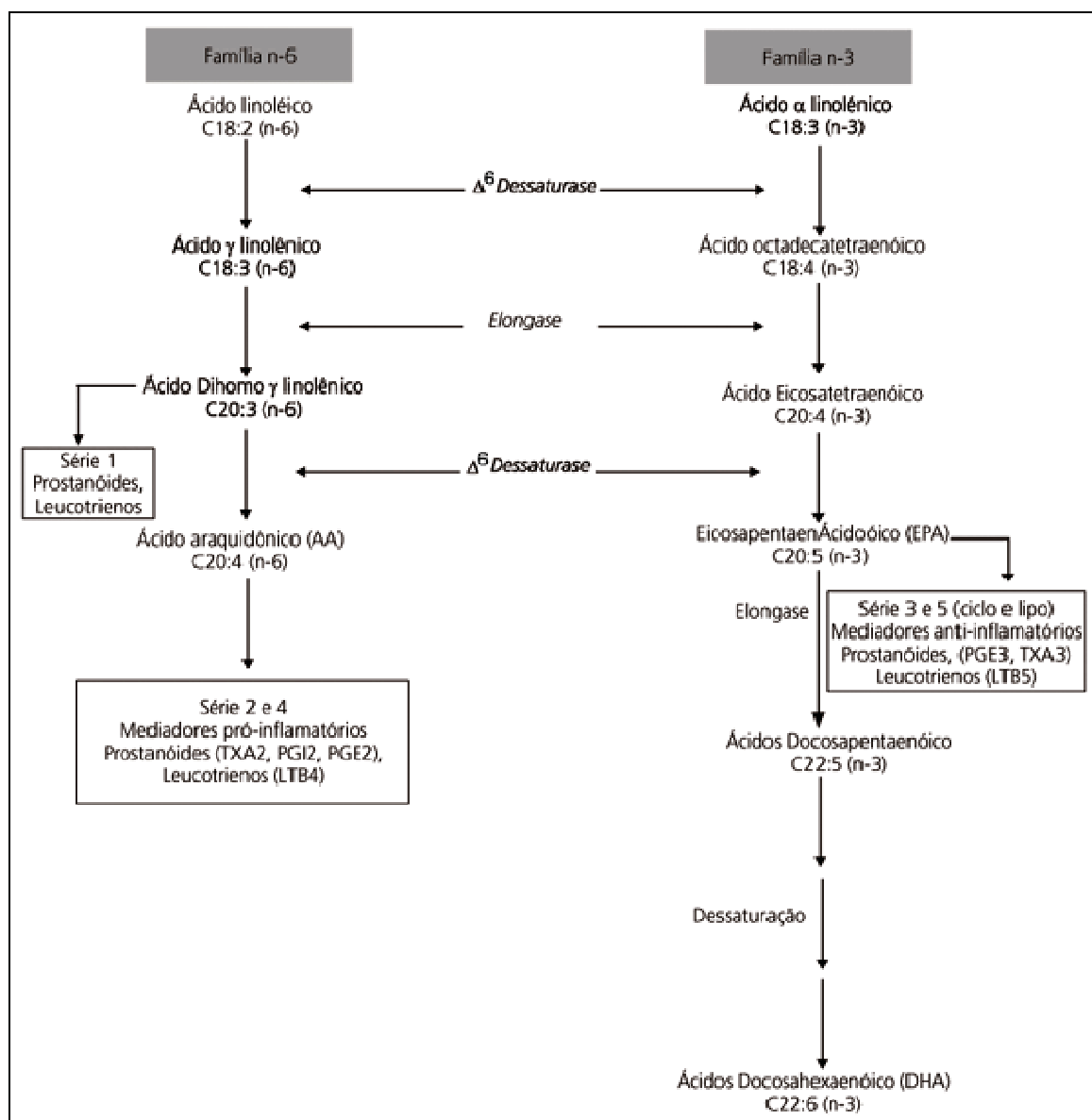


Figura 3: Biossíntese dos AGPI. Retirado de Garófalo e Petrilli ⁽¹⁰⁷⁾

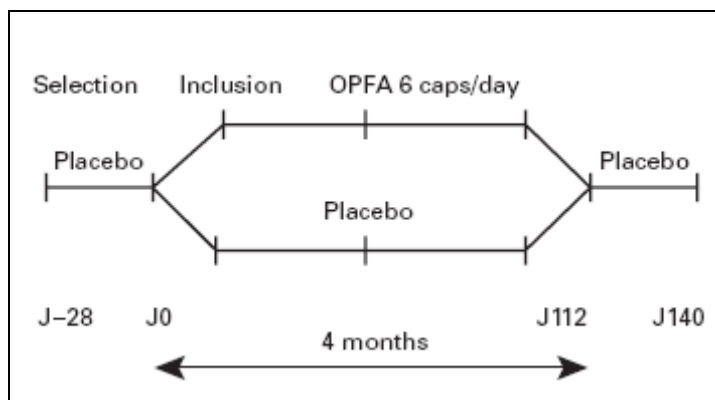


Figura 4: Desenho do estudo. Duração: 24 semanas com 16 semanas de estudo duplamente cego. Retirado de Pradalier et al.⁽⁴⁶⁾

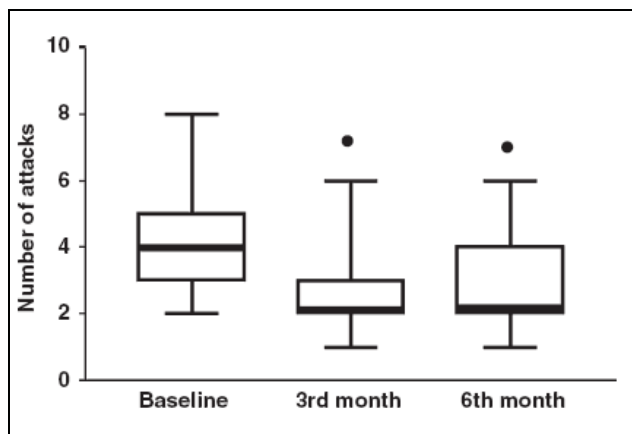


Figura 5: A frequência de ataque (média $\pm$ dp) reduziu após 3 e 6 meses de tratamento com riboflavina (n=23; $P < 0,05$ após 3 e 6 meses). Retirado de Boehnke et al.⁽⁵³⁾

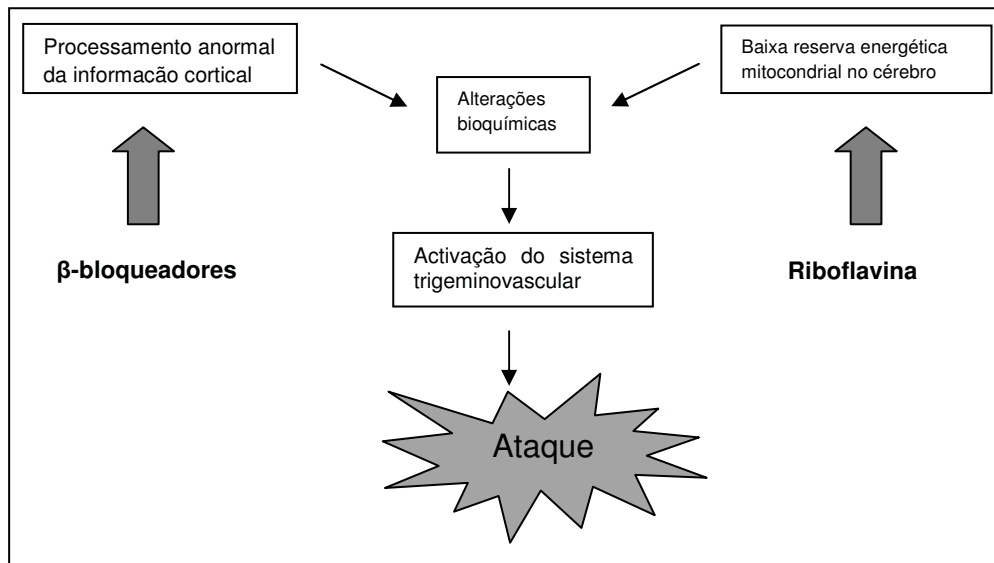


Figura 6: Hipóteses da fisiopatologia da Enxaqueca e possíveis locais de acção dos β-bloqueadores e riboflavina. Adaptado de Sándor et al. ⁽⁵⁷⁾

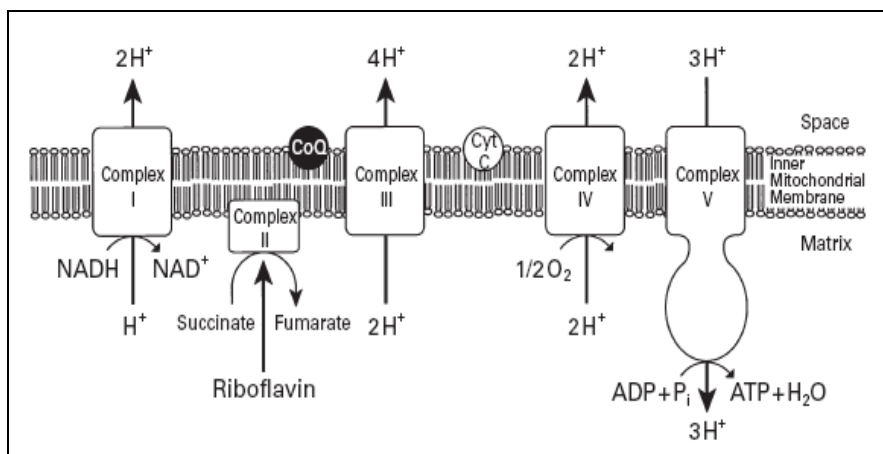


Figura 7: Cadeia transportadora de electrões na mitocôndria. Retirado de Rozen et al. ⁽⁶²⁾

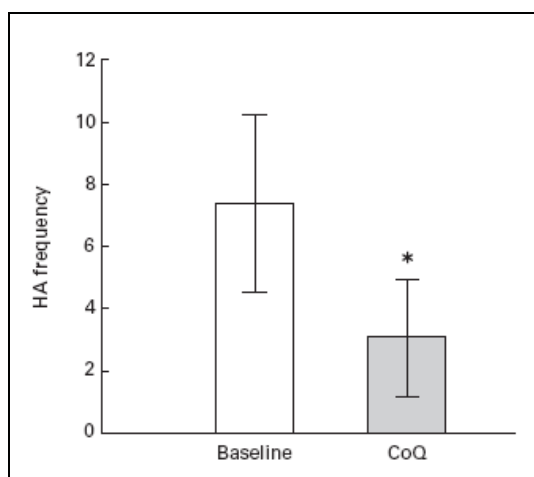


Figura 8: Redução em dias com Enxaqueca comparativamente ao mês basal e aos últimos 2 meses de terapia com CoEQ10. Retirado de Rozen et al. ⁽⁶²⁾

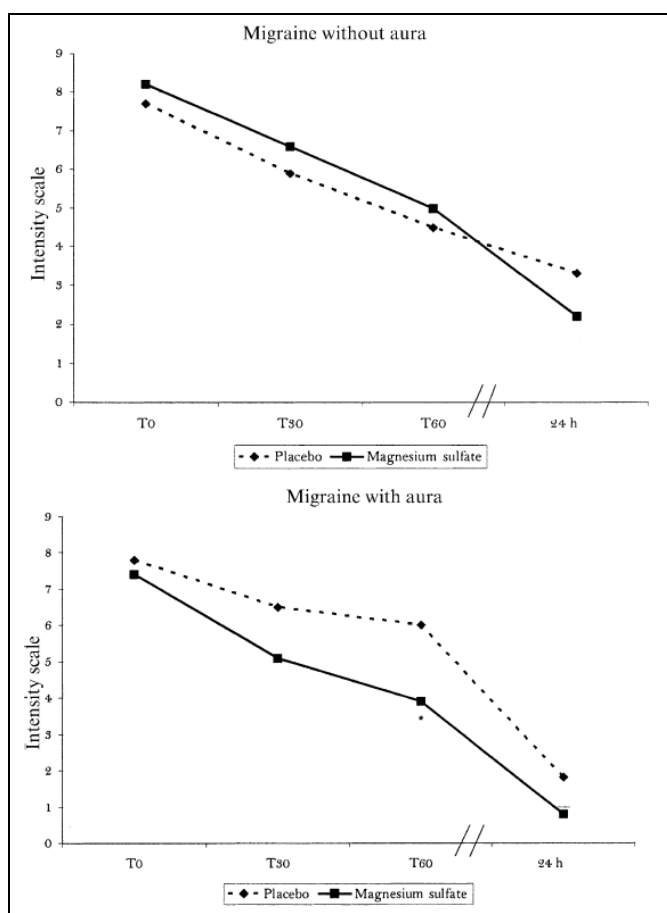


Figura 9: Evolução da intensidade de dor avaliada por uma escala de 10 pontos. Comparação entre sulfato de magnésio e placebo. Retirado de Bigal et al. ⁽⁷⁶⁾

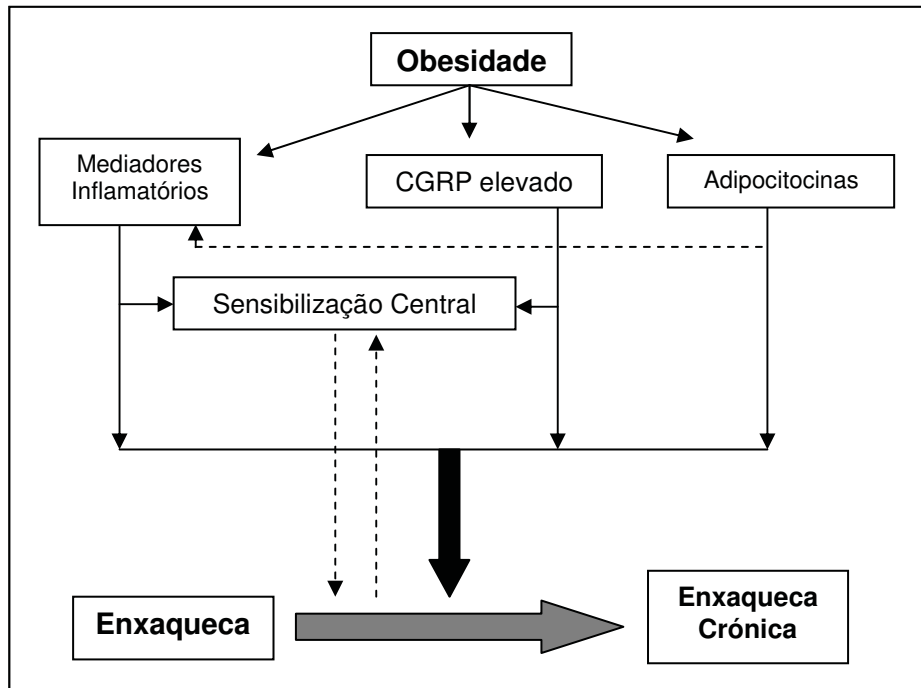


Figura 10: Relação entre Obesidade e Enxaqueca. A obesidade contribui para a progressão da doença, ou seja, “cronificação” da Enxaqueca. Adaptado de Bigal ⁽⁸⁵⁾

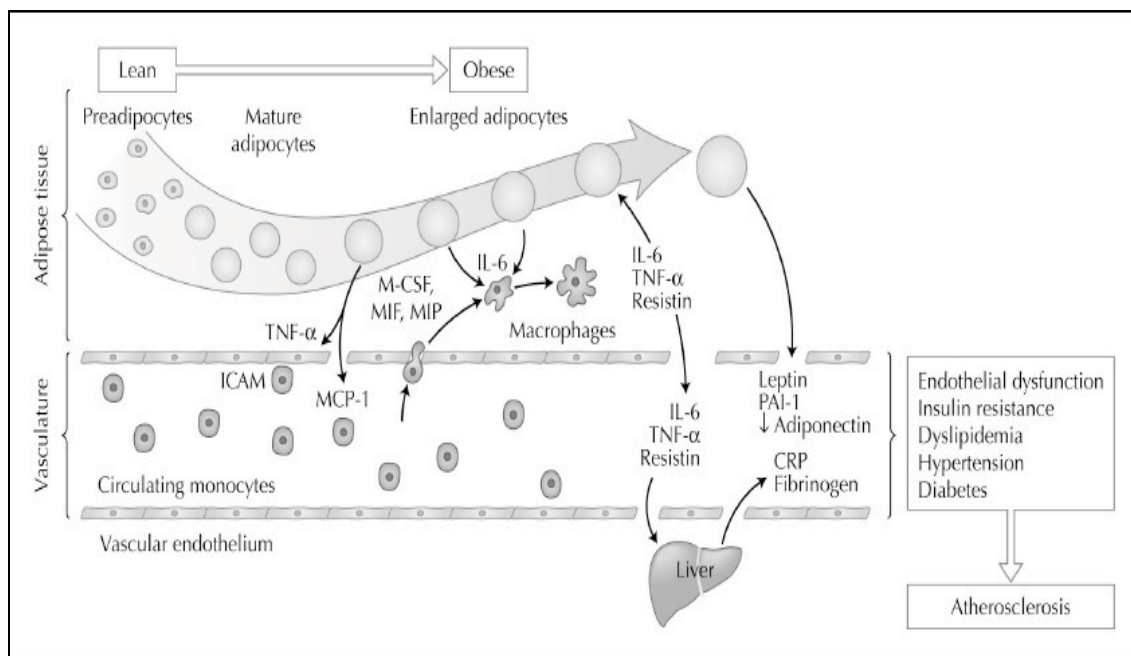


Figura 11: Contribuição dos adipócitos e macrófagos para o desenvolvimento da inflamação relacionada com a Obesidade. Os adipócitos secretam factores que atraem os monócitos e conduzem à diferenciação destes em macrófagos residentes. Em conjunto, os adipócitos e macrófagos interagem, aumentando as citocinas pró-inflamatórias, promovendo uma resposta inflamatória crónica e sistémica que afecta adversamente a função metabólica e conduz a aterosclerose. CRP - proteína C reactiva; ICAM – molécula de adesão intercelular; IL-6 – interleucina 6; MCP-1 – proteína quimioatraente do monócito-1; M-CSF – factor estimulante de colónias de macrófagos; MIF – factor inibidor da migração dos macrófagos; MIP – proteína inflamatória do macrófago; PAI-1 – inibidor do activador do plasminogénio-1; TNF- α – factor de necrose tumoral α . Reirado de Lee, Pratley ⁽⁸⁰⁾

Tabelas

Alimento/factor desencadeante	Mediador Químico Desencadeante
Queijo	Tiramina
Chocolate	Feniletilamina, teobromina
Frutas cítricas	Aminas fenólicas, octopamina
Fiambre, carnes curadas e cachorro-quente	Nitritos, monóxido de azoto
Produtos lácteos (iogurte)	Proteínas alergénicas (p.e. caseína)
Alimentos fritos e com gordura	Ácido gordo linoleico ou oleico
Comida chinesa, snacks	Glutamato monossódico
Edulcorante artificial	Aspartame
Vinho, cerveja	Histamina, tiramina, sulfitos

Tabela 1: Alimento desencadeante de Enxaqueca e respectivo constituinte/mediador químico desencadeante. Adaptado de Millichap e Yee ⁽¹⁴⁾

Mediadores químicos	Potenciais mecanismos de acção	Efeito
Tiramina e Feniletilamina	Libertação de Noradrenalina	Vasoconstrição
Nitratos e Nitritos	Libertação de monóxido de azoto	Vasodilatação e aumento do fluxo sanguíneo
Histamina	Efeitos nos receptores de Histamina	Vasodilatação
Glutamato monossódico	Efeitos nos receptores de Glutamato	Excitabilidade cortical

Tabela 2: Mediadores químicos, respectivos mecanismos de acção e o efeito fisiológico provocado. Adaptado de Millichap, Yee ⁽¹⁴⁾

Categoria de IMC (Kg/m ²)	Indivíduos com Enxaqueca (%) com cefaleias frequentes (10-14dias/mês)	Indivíduos com Enxaqueca (%) com algum nível de incapacidade
Peso normal (18,5 – 24,9)	6,5	32,0
Excesso de peso (25,0 – 29,9)	7,4	37,2
Obesidade (30,0 – 34,9)	8,2	38,4
Obesidade mórbida (>35,0)	10,4	40,9

Tabela 3: Percentagem de indivíduos com Enxaqueca, com cefaleias frequentes ou com algum nível de incapacidade, em função do IMC. Adaptado de Bigal et al. ⁽⁹⁵⁾

Quadros

QUADRO 28. TRATAMENTO SINTOMÁTICO DA ENXAQUECA				
Fármaco	Via de administração	Dose (mg)	Precauções / Contra-indicações	Principais reacções adversas
Analgésicos/AINEs			Ver tratamento profilático	Ver tratamento profilático
AAS ou equivalente de acetilsalic. lisina	oral	500-1000		
Cetoprofeno	oral	100		
Paracetamol	oral / rectal	500-1000		
Ibuprofeno	oral / rectal	400-800		
Naproxeno	oral / rectal	250-500		
Indometacina	oral / rectal	25-50		
Ác. tolfenâmico	oral	200-400		
Diclofenac	oral / rectal	50-100		
Ergotamínicos			Como grupo:	Como grupo:
Ergotamina	oral	1-2	Enx. hemiplégica ou basilar, hipertiroidismo, isquémia cardíaca ou das extremidades, doença hepática ou renal, gravidez, amamentação	Náuseas, vômitos, dores abdominais, diarreia, contracturas musculares, parestesias, isquémia de órgãos, fibrose mediastínica ou retroperitoneal *
Dihidroergotamina	rectal	2		
Triptanos			Como grupo:	Como grupo:
Sumatriptano	subcutâneo	6	arritmias cardíacas, cardiopatia isquémica, gravidez, amamentação e AVC isquémico	Náuseas, tonturas, sonolência, sensação de calor, astenia, boca seca, aperto ou opressão no pescoço, tórax ou membros, mialgias, parestesias
Zolmitriptano #	oral	2,5 - 5 mg		
Antieméticos/gastrocinéticos (a sua administração deve preceder a dos analgésicos - ver interações)			Como grupo:	Como grupo:
Metoclopramida	Oral, IM e EV	10	Obstrução ou hemorragia gastrointestinal, feocromocitoma, sind. extrapiramidal, epilepsia	Sonolência,astenia, vertigens, sintomas extrapiramidais, galactorreia, amenorreia
Domperidona	Oral, IM	20		
	rectal	10		
		30-60		

* menos severa com a dihidroergotamina

E outros triptanos (ver texto)

+ Muito menos severos com a domperidona

Quadro 1: Tratamento sintomático (de crise/agudo) da Enxaqueca. Retirado de Monteiro et al. (3)

QUADRO 29. TRATAMENTO PROFILÁTICO DA ENXAQUECA			
Fármaco	Dose (mg/dia)	Precauções /Contra-indicações (ver também as interações)	Principais reacções adversas
Antagonistas dos receptores adrenérgicos beta		Como grupo:	Como grupo:
Propranolol	40-320 mg		
Atenolol	50-100 mg	Hipotensão, isquémia das extremidades, insuficiência cardíaca congestiva, dº de Raynaud, diabetes mellitus, bradiarritmia, DPOC	Bradicardia, hipotensão, pesadelos, sonhos vívidos, insónias, depressão, impotência, fadiga, extremidades frias, alterações gastrointestinais, síndrome de privação.
Nadolol	40-160 mg		
Metoprolol	50-200 mg		
Timolol	10-60 mg		
Antagonistas do cálcio			
Flunarizina	5-10 mg	Gravidez, parkinsonismo, depressão	Sedação, depressão, aumento de peso, parkinsonismo
Verapamil	240 - 320 mg	Bradicardia, bloqueio A-V, hipotensão	Bradicardia, hipotensão, constipação, bloqueio A-V
Antidepressores			
Amitriptilina	10-150 mg	Glaucoma, hipertrofia prostática, gravidez, amamentação. Cond. de máquinas	Sonolência, fadiga, boca seca, aumento de peso, alt. tensão art., náuseas, constipação, pert. da visão
Doxepina	25-150		Excitação do SNC, tremor, anorexia (perda de peso), alt. gastrointestinais, dermatopatias
Fluoxetina	20-30	Mania/hipomania, hipersens. à fluox., hipoglicémia (diabetes sob tratamento)	
Antihistamínicos/anti-serotoninicos			
Ciproheptadina	8-32 mg	Obesidade, glaucoma	Sonolência, boca seca, aumento do apetite e do peso
Pizotifeno	1,5-3 mg	Obesidade, Condução de máquinas	Sedação, aumento do apetite, aumento de peso
Anticonvulsivantes			
Valproato de sódio	800-1500 mg	Hepatite, insuf. hepática, hipersensibilidade ao valproato, gravidez	Disfunção hepática, trombocitopenia e outras alt. da hemostase, náuseas, vômitos, alteração do apetite, pancreatite, alopecia, dermatopatias, tremores, nistagmo, ataxia, confusão,
Analgésicos antiinflamatórios não esteróides		Como grupo:	Como grupo:
Naproxeno	500-1000 mg	Hipersensibilidade ao AAS,	Dispepsia, gastrite erosiva, úlcera péptica, diarreia, alt. hematológicas, nefropatia, reacções de hipersensibilidade
AAS	500-1000 mg	úlcera péptica activa, dº hepática ou renal, tratamento com anticoagulantes, idade inferior a 12 anos	
Ác. Tolfenâmico	200- 400 mg		
Ác. Mefenâmico	250- 750 mg		
Dihidroergotamina	10 mg	Alergia a alcalóides da crav. do centeio, gravidez, amamentação, dº coronária ou outra vasculopatia, dº hepática ou renal	Náuseas, vômitos, diarreia, dores abdominais

Quadro 2: Tratamento profilático da Enxaqueca. Retirado de Monteiro et al. (3)