

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO

Curso de Biomedicina

Alexia Piva Guizarde

Clarissa de Oliveira Menatto

ENXAQUECA: ORIGEM, GATILHOS E TERAPIA

São Paulo

2019

Alexia Piva Guizarde

Clarissa de Oliveira Menatto

ENXAQUECA: ORIGEM, GATILHOS E TERAPIA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pela Profa. Dra. Ana Yára Serrano Gomes, como requisito parcial para obtenção do título de biomédica.

São Paulo

2019

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Padre Radrizzani

Guizarde, Alexia Piva

Enxaqueca: origem, gatilhos e terapia / Alexia Piva Guizarde, Clarissa de Oliveira Menatto. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2019. 94 p.

Orientação de Ana Yára Serrano Gomes.

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação), Centro Universitário São Camilo, 2019.

1. Enxaqueca com aura 2. Enxaqueca com aura - etiologia 3. Enxaqueca com aura - fisiopatologia 4. Enxaqueca com aura - genética 5. Enxaqueca com aura - terapia I. Gomes, Ana Yára Serrano II. Centro Universitário São Camilo III. Título

CDD: 616.857

**Alexia Piva Guizarde
Clarissa de Oliveira Menatto**

ENXAQUECA: ORIGEM, GATILHOS E TERAPIA

São Paulo, 19 de novembro de 2019

Professor Orientador – Profª Drª Ana Yára Serrano Gomes

Professor Examinador – Profª Drª Roberta de Medeiros

DEDICATÓRIAS

Alexia

A Deus, aos meus pais, à minha irmã, à minha avó, e a todos que fizeram parte dessa jornada e me deram forças para continuar e chegar até a atual etapa. Sei que o incentivo e amor por parte de todos foram essenciais para que eu não desistisse, portanto sou grata de todo o meu coração.

Dedico ao meu amor, pois foi quem mais me encorajou, teve paciência e me deu todo o suporte sempre que precisei.

Também dedico à minha querida amiga Clarissa, minha parceira de avaliações, estágio, deste trabalho, além da vida.

Por fim, dedico ao meu amado avô que se foi enquanto eu ainda caminhava rumo ao fim da minha graduação, mas que sempre me amou e teve orgulho de ver até onde cheguei.

Clarissa

A fortiori, dedico este trabalho ao meu alicerce, meus pais. Pelo carinho, compreensão, apoio e amor que foi me dado em abundância.

Dedico aos meus irmãos e familiares que estiveram comigo ao longo dessa jornada como universitária.

Dedico a Zé Gomes, Denise, Fábio, Elias, Alessandro, Dr. Jorge e Kátia que fizeram do meu primeiro estágio o melhor e mais acolhedor ambiente de trabalho.

Finalmente, dedico este trabalho a mim e minha parceira Alexia. Que a nossa amizade perdure por muito tempo.

RESUMO

A enxaqueca (ou migrânea) é descrita como uma desordem neurovascular definida pela presença de crises de cefaleia que, em sua maioria, são unilaterais e de característica pulsátil. Essa desordem possui uma sintomatologia clínica abundante, dificultando o seu diagnóstico e, conseqüentemente, seu tratamento. A migrânea apresenta alta frequência global e é considerada uma das desordens mais incapacitantes do mundo, atingindo majoritariamente as mulheres. É um sério problema de saúde pública por possuir alta incidência e afetar social e economicamente o indivíduo portador, acarretando na redução da qualidade de vida do mesmo. A presente revisão bibliográfica qualitativa tem como objetivo analisar a fisiopatogenia da enxaqueca e explorar suas características, vinculando-as a possíveis fatores desencadeantes, sejam eles ambientais e/ou genéticos, além de apurar as possibilidades terapêuticas atuais e emergentes. Apesar de anos de estudos, a fisiopatogenia da enxaqueca ainda não foi integralmente elucidada, mas nos dias atuais, devido ao avanço tecnológico, presume-se que esteja relacionada com a ativação do sistema trigeminovascular. Ainda que não esclarecida, sabe-se que a fisiopatogenia da desordem está intimamente associada a diversos fatores conhecidos como gatilhos. Esses gatilhos são diversificados e particulares, por isso variam entre os portadores da desordem. Dentre os gatilhos estão substâncias presentes em certos alimentos, flutuações hormonais, estresse, entre outros. Por ser uma desordem cujas características variam amplamente entre os indivíduos portadores, seu tratamento deve ser ajustado a cada pessoa a fim de evitar efeitos adversos e obter o alívio da dor, sendo essa terapia profilática, aguda ou emergente.

Palavras-chave: Enxaqueca. Fisiopatogenia da enxaqueca. Migrânea. Terapia da enxaqueca. Gatilhos da enxaqueca. Fatores desencadeantes da enxaqueca. Genética da enxaqueca.

ABSTRACT

Migraine is described as a neurovascular disorder defined by the presence of headaches that are mostly unilateral and pulsatile. This disorder has an abundant clinical symptomatology, making the diagnosis and, consequently, the treatment more difficult. Migraine has a high global frequency and is considered one of the most disabling disorders in the world, affecting mostly women. It is a serious public health problem because it has a high incidence and affects socially and economically the individual, resulting in a reduction in their quality of life. This qualitative bibliographic review aims to analyze the pathophysiology of migraine and explore the characteristics, linking them to possible environmental and/or genetic triggering factors, as well as to investigate current and emerging therapeutic possibilities. Despite years of study, the pathophysiology of migraine hasn't yet been fully elucidated, but nowadays, due to technological advances, it is presumed to be related to trigeminovascular system activation. Although not clear, it is known that the pathophysiology of the disorder is closely associated with several factors known as triggers. These triggers are diverse and particular, so they vary among the carriers of the disorder. Triggers include substances present in certain foods, hormonal fluctuations, stress and others. Because it is a disorder whose characteristics vary widely among individuals, the treatment should be adjusted to each person in order to avoid adverse effects and get pain relief, whether prophylactic therapy, acute or emergent.

Keywords: Migraine. Migraine pathophysiology. Migraine therapy. Migraine triggers. Migraine genetics.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Representação esquemática da sobreposição das dores.....	22
Figura 2 - Representação da região acometida pela enxaqueca.	24
Figura 3 - Fases da enxaqueca.	27
Figura 4 - Sintomas mais relatados durante a fase aura.	29
Figura 5 - Representação esquemática da depressão cortical alastrante.	34
Figura 6 - Fluxo de íons durante a depressão cortical alastrante (DCA).	35
Figura 7 - Possível ativação do STV por meio da Depressão Cortical Alastrante. ...	35
Figura 8 - Representação esquemática da liberação dos mediadores químicos responsáveis por causar a inflamação neurogênica.	38
Figura 9 - Representação esquemática do receptor de CRGP.	40
Figura 10 - Representação esquemática do receptor de CGRP e sua ativação.	41
Figura 11 - Sinalização intracelular da substância P e neurocinina A.	43
Figura 12 - Esquema da inflamação neurogênica causada pela SP e NKA.....	44
Figura 13 - Fórmula estrutural da Ergotamina (A) e Sumatriptano (B).	67
Figura 14 - Representação esquemática do mecanismo de ação dos triptanos.	69
Figura 15 - Mecanismo de ação dos "gepants".	75

LISTA DE FLUXOGRAMAS

Fluxograma 1 - Tipos de dor de acordo com seus respectivos mecanismos.....	21
Fluxograma 2 - Comparação entre as dores neuropática, nociceptiva e disfuncional.	23
Fluxograma 3 - Classificação das cefaleias.....	24
Fluxograma 4 - Tipos de enxaqueca.....	26
Fluxograma 5 - Teoria clássica da enxaqueca.....	31
Fluxograma 6 - Fatores de risco, gatilhos, mecanismos e consequências.	52
Fluxograma 7 - Algoritmo para o tratamento da crise de enxaqueca.....	63
Fluxograma 8 - Modo de ação dos AINES e diferenças entre as ciclooxigenases.	65

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Possíveis classificações da dor e exemplos de acordo com seus respectivos termos.	19
Quadro 2 - Fatores de risco para a cronificação da enxaqueca.	25
Quadro 3 - Tipos de enxaqueca hemiplégica familiar e seus respectivos genes afetados.....	47
Quadro 4 - Possíveis gatilhos desencadeadores.	51
Quadro 5 - Principais estudos clínicos aleatórios não invasivos para o tratamento da enxaqueca por estimulação elétrica.	61
Quadro 6 - O uso de diferentes formulações de triptanos na prática clínica.	71
Quadro 7 - Modo de administração, dosagem e aprovação pelo U.S Food and Drug Administration (FDA).	74

LISTA DE ABREVIATURAS

ATP	Adenosina Trifosfato
AC	Adenilato Ciclase
ACh	Acetilcolina
AD	<i>Anno Domini</i>
AMPC	3',5'-adenosina-monofosfato-cíclico
CGRP	Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina
DA	Depressão Alastrante
DAG	Diacilglicerol
DCA	Depressão Cortical Alastrante
DM	Dor Mista
EcA	Enxaqueca com aura
EsA	Enxaqueca sem aura
EHF	Enxaqueca Hemiplégica Familiar
EHE	Enxaqueca Hemiplégica Esporádica
NeuP	Dor Neuropática
NecP	Dor Nociceptiva
NKA	Neuroquinina A
NO	Óxido Nítrico
PDE	Fosfodiesterase
PG	Prostaglandina
PKA	Proteína cinase A
PKC	Proteína cinase C
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Sistema Nervoso Periférico
STV	Sistema Trigeminovascular
SP	Substância P
TENS	Estimulação nervosa elétrica transcutânea
5-HT	Serotonina

SUMÁRIO

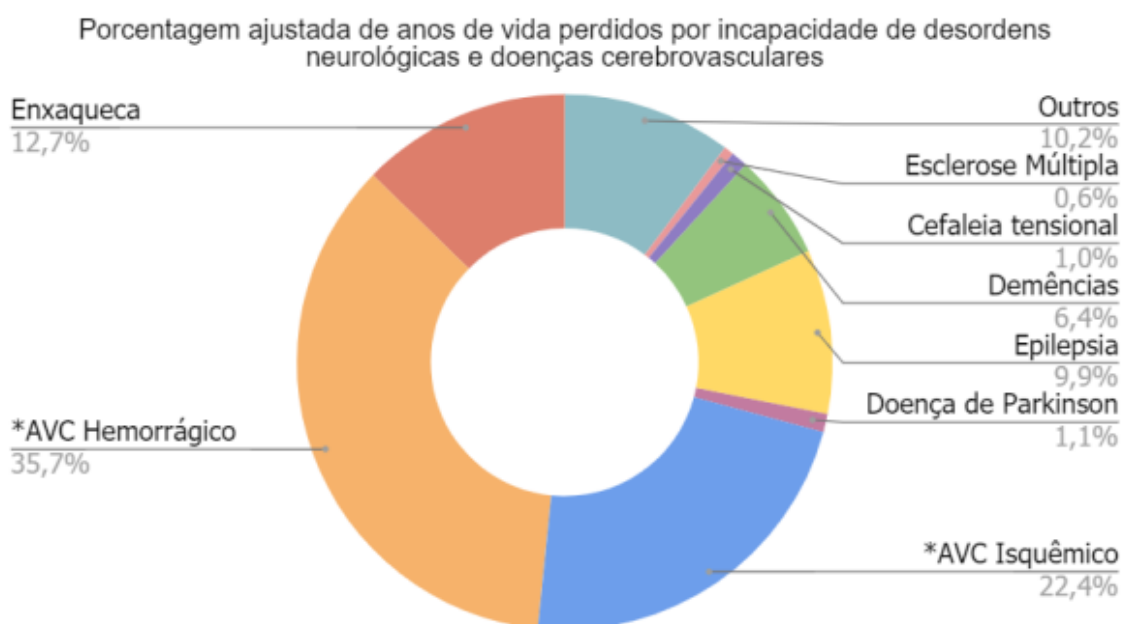
1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVOS	17
2.1 Objetivo geral	17
2.2 Objetivos específicos	17
3 METODOLOGIA.....	18
4 DESENVOLVIMENTO	19
4.1 Dor.....	19
4.2 Enxaqueca.....	24
4.2.1 Fases da enxaqueca	27
4.2.1.1 A fase premonitória.....	27
4.2.1.2 A fase da aura	28
4.2.1.3 A fase da cefaleia	29
4.2.1.4 A fase da resolução	30
4.3 Fisiopatogenia	30
4.3.1 Teoria Vascular	30
4.3.2 Teoria Neurogênica.....	33
4.3.3 Sistema trigeminovascular e a inflamação neurogênica	36
4.3.3.1 Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP)	39
4.3.3.2 Substância P e Neurocinina A	42
4.4 Genética da enxaqueca	45
4.5 Gatilhos.....	50
4.5.1 O estresse	53
4.5.2 O ciclo ovariano e o estradiol	54
4.5.3 A alimentação	56
4.6 Terapia.....	57
4.6.1 Terapia profilática.....	58
4.6.2 Terapia não medicamentosa.....	60
4.6.3 Terapia medicamentosa sintomática.....	62
4.6.3.1 Terapia medicamentosa sintomática não específica: anti-inflamatórios não esteroidais	64
4.6.3.2 Terapia sintomática específica: derivados de ergotamina e triptanos	66
4.6.3.2.1 Ergotamina e derivados	67
4.6.3.2.2 Triptanos	69
4.6.4 Terapias emergentes	72
4.6.4.1 Anticorpos monoclonais anti-CGRP	72
4.6.4.2 Antagonistas de CGRP.....	74
5 CONCLUSÃO.....	77
REFERÊNCIAS.....	79

1 INTRODUÇÃO

A enxaqueca é definida como uma desordem neurovascular debilitante que interfere tanto física como mentalmente na qualidade de vida de um indivíduo. É caracterizada por crises recorrentes de cefaleia unilateral de característica pulsátil, agravada com a realização de esforço físico e é muito comum ser acompanhada de diversos outros sintomas como: náuseas, vômitos, tontura, fono e fotofobia (GOADSBY; LIPTON; FERRARI, 2002; NAZARI; EGHBALI, 2012; FERRARI *et al.*, 2015).

Dentre as centenas de tipos de cefaleias descritas na literatura, a enxaqueca chama atenção por sua elevada frequência global e por estar entre as 10 principais causas de anos de vida perdidos por incapacidade no mundo (**Gráfico 1**). Estima-se que aproximadamente 12% da população geral seja portadora dessa desordem, sendo estimado que ocorram 3.000 crises de enxaqueca todos os dias para cada milhão de pessoas da população geral (STEINER *et al.*, 2003; LIPTON; BIGAL, 2005; GOADSBY; HOLLAND, 2018).

Gráfico 1 - Porcentagem ajustada de anos de vida perdidos por incapacidade de desordens neurológicas e doenças cerebrovasculares.

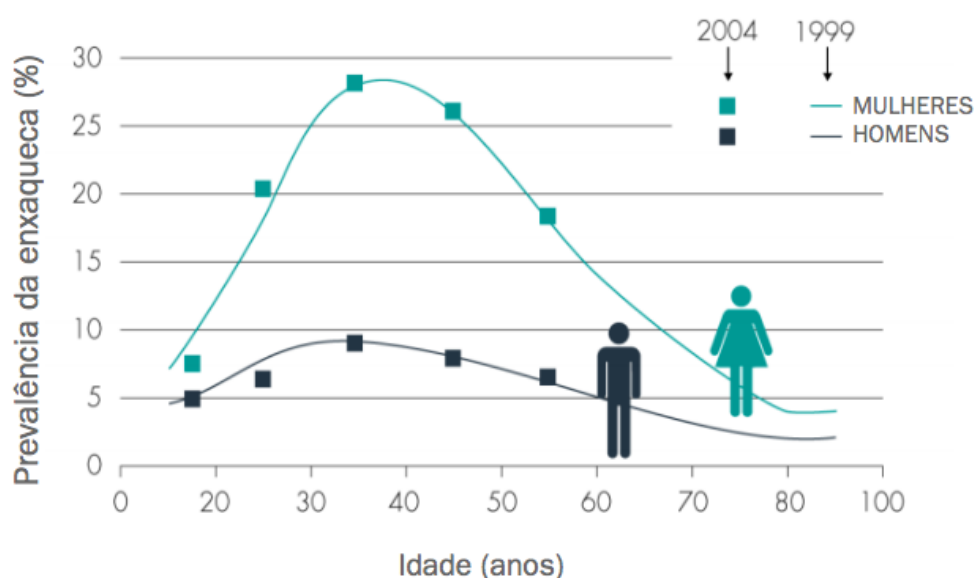


*AVC= Acidente vascular isquêmico

Fonte: Chin e Vora, 2014.

A enxaqueca afeta predominantemente as mulheres, sendo elas quatro vezes mais acometidas do que os homens. Durante a infância, apesar de apresentar uma ocorrência similar em meninos e meninas (4% - 5%), ao atingir a puberdade é comum se tornar mais frequente em mulheres (**Gráfico 2**). No Brasil, a prevalência anual da enxaqueca é de 15,8%, atingindo 22% das mulheres e 9% dos homens (STEWART *et al.*, 1992; LIPTON; BIGAL, 2005; NAZARI; EGHBALI, 2012; GOADSBY; HOLLAND, 2018).

Gráfico 2 - Diferença da prevalência da enxaqueca, de acordo com gênero e idade, em 1999 e 2004.



Fonte: Lipton, 2001; 2005.

É tida como um sério problema de saúde pública por promover um grande impacto individual e social associados à sua alta incidência, alto grau de cronificação, redução da qualidade de vida e elevado custo econômico. Estudos revelam que indivíduos incapacitados pela enxaqueca geram um gasto de 14 bilhões de dólares por ano nos Estados Unidos, tendo em vista a diminuição da produtividade e dias de trabalho perdidos (OLDMAN *et al.*, 2002; ARULMOZHI; VEERANJANEYULU; BODHANKAR, 2005; BARTLESON, CUTRER, 2010; STEFANE *et al.*, 2012; LAMBRU *et al.*, 2018; MARTELLETTI *et al.*, 2018; RIZZOLI; MULLALLY, 2018; GUPTA, 2019).

Hipócrates (460–370 AC) qualificou a dor unilateral como uma das características da enxaqueca no que se acredita ser o primeiro paciente com enxaqueca citado na literatura, sugerindo que a gênese da dor de cabeça provém das meninges e da vasculatura cerebral. Posteriormente, a enxaqueca foi descrita durante o século II por Areteu da Capadócia como uma cefaleia unilateral (STEWART *et al.*, 1992; KHAIRMODE *et al.*, 2018).

Apesar de relatos antigos, a etiologia da enxaqueca ainda é debatida, sendo primeiramente abordada como uma desordem de origem exclusivamente vascular durante a década de 30. De acordo com o princípio dessa hipótese, a enxaqueca seria consequência da vasoconstrição seguida de uma vasodilatação da vasculatura cerebral, levando a um quadro de inflamação responsável pela dor na crise de enxaqueca (MAMINDLA *et al.*, 2018).

Hoje, devido aos avanços tecnológicos e com a utilização de informações genéticas, epidemiológicas e observações clínicas, acredita-se que a fisiopatogenia da enxaqueca parta da ativação do sistema trigeminovascular e do aumento na sensibilidade central a dor de neurônios que processam as informações de estruturas intra e extracranianas (WANNMACHER; FERREIRA, 2004; WARD, 2012; BENAVIDES *et al.*, 2015; MAMINDLA *et al.*, 2018).

Mesmo sem uma etiologia definida, sabe-se que fatores internos e externos, também chamados de gatilhos, possuem um papel importante no desencadeamento e agravamento de uma crise de enxaqueca. Avicenna, também conhecido como *Ibn Sina* (980–1032 AD), um popular filósofo islâmico, mencionou em seu livro de medicina “*al-Qanun fi-Teb*” que o ato de beber, comer, luzes e sons podem piorar ou agravar a dor de cabeça e associou a ocorrência do vômito - um sintoma comum da enxaqueca - com a conexão entre o estômago e estruturas cerebrais (WARD, 2012; NOSEDA; BURSTEIN, 2013; ZARGARAN *et al.*, 2016; KHAIRMODE *et al.*, 2018).

Devido a constante presença da enxaqueca em membros da mesma família, julga-se que a mesma possui um forte componente genético como fator de risco. Estudos em gêmeos demonstraram que a enxaqueca se enquadra como uma desordem complexa em que fatores genéticos e ambientais interagem a fim de dar início a uma crise (YEH; BLIZZARD; TAYLOR, 2018).

Curiosamente, crê-se que a enxaqueca seja co-transmitida com outros distúrbios como ansiedade e depressão, visto que possuem traços genéticos similares. Além disso, a enxaqueca, a depressão e a epilepsia são vistas como comorbidades, isto é, a presença de uma delas aumenta o risco do desenvolvimento das outras duas e vice-versa (FUMAL; SCHOENEN, 2008; PEIXOTO, 2011; SILBERSTEIN; DODICK, 2013; FERRARI *et al.*, 2015).

Por caracterizar-se como uma doença progressiva, ou seja, podendo apresentar-se de forma episódica ou crônica, o tratamento de enxaqueca engloba tanto a terapia profilática como a aguda. Fora isso, a enxaqueca é conhecida por ser uma condição altamente heterogênea, o que faz a escolha de uma terapia quase que exclusiva para cada indivíduo (BARTLESON; CUTRER, 2010; ANTONACI *et al.*, 2016).

Pelo fato de ter uma alta prevalência na sociedade mundial, um alto grau de incapacitação e acarretar na redução da qualidade de vida do indivíduo portador, a enxaqueca torna-se um tema necessário de abordagem pela comunidade científica (EDVINSSON, 2018; GOADSBY; HOLLAND, 2018).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Descrever e analisar a fisiopatogenia da enxaqueca evidenciando os diversos fatores desencadeantes, assim como, as principais medidas terapêuticas para tal desordem neurológica. Fornecer, também, informações atualizadas sobre fatores genéticos e terapias emergentes envolvidas a fim de produzir um material que contribua com a melhoria na qualidade de vida dos portadores da enxaqueca.

2.2 Objetivos específicos

- Evidenciar os principais fatores genéticos, ambientais e fisiológicos desencadeantes envolvidos com o aparecimento de crises de enxaqueca;
- Apresentar medidas terapêuticas medicamentosas, não medicamentosas e medicamentosas emergentes no tratamento da enxaqueca.

3 METODOLOGIA

O presente trabalho teve como metodologia uma revisão bibliográfica de abordagem qualitativa. Foram utilizadas as seguintes principais palavras chaves: "enxaqueca", "fisiopatogenia", "depressão cortical alastrante", "tratamento da enxaqueca", "genética da enxaqueca" e "gatilhos da enxaqueca" nos idiomas português, inglês e espanhol. A pesquisa de tais termos foi realizada nas bases de dados Scielo e PubMed, e também no Google Acadêmico. Os artigos foram selecionados com base em seus respectivos títulos, e restringidos no intervalo de anos entre 1938 e 2019, sendo os mais antigos utilizados para a coleta de informações pioneiras sobre a fisiopatogenia da enxaqueca, sendo dada prioridade aos artigos mais atuais para as demais informações.

4 DESENVOLVIMENTO

4.1 Dor

Segundo a Associação Internacional para Estudos da Dor (IASP), a dor é considerada: "uma experiência emocional e sensorial desagradável associada ao dano tecidual real ou potencial, ou descrita em termos de tais lesões". De acordo com a Associação Norte Americana de Diagnóstico de Enfermagem (NANDA), a dor é interpretada como um estado no qual o indivíduo expressa desconforto ou sensações desagradáveis, sendo a presença da dor sinalizada por meio da comunicação verbal ou expressões que remetem à mesma (KUMAR; ELAVARASI, 2016).

A dor pode ser classificada segundo os mais diversos termos, por exemplo, de acordo com: a) a fonte ou origem da dor; b) as características; c) o tempo; d) diagnósticos médicos (**Quadro 1**). Entretanto, o mais habitual e relevante para o desenvolvimento desse trabalho é a categorização da dor conforme o seu mecanismo de ação onde, inicialmente, pode ser apontada como neuropática (NeuP), Nociceptiva (NocP) ou Dor Mista (DM) (WOESSNER, 2006; DELLAROZA *et al.*, 2008).

Quadro 1 - Possíveis classificações da dor e exemplos de acordo com seus respectivos termos.

CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO	EXEMPLOS
Em termos da fonte ou origem da dor	Dor central ou periférica
Em termos de características	Dor intermitente; dor intratável; dor em queimação; dor incômoda (...)
Em termos temporais	Dor crônica, dor aguda e dor subaguda
Em termos de diagnósticos médicos	Dor fantasma; dor vascular; dor artrítica; dor muscular; fibromialgia (...)

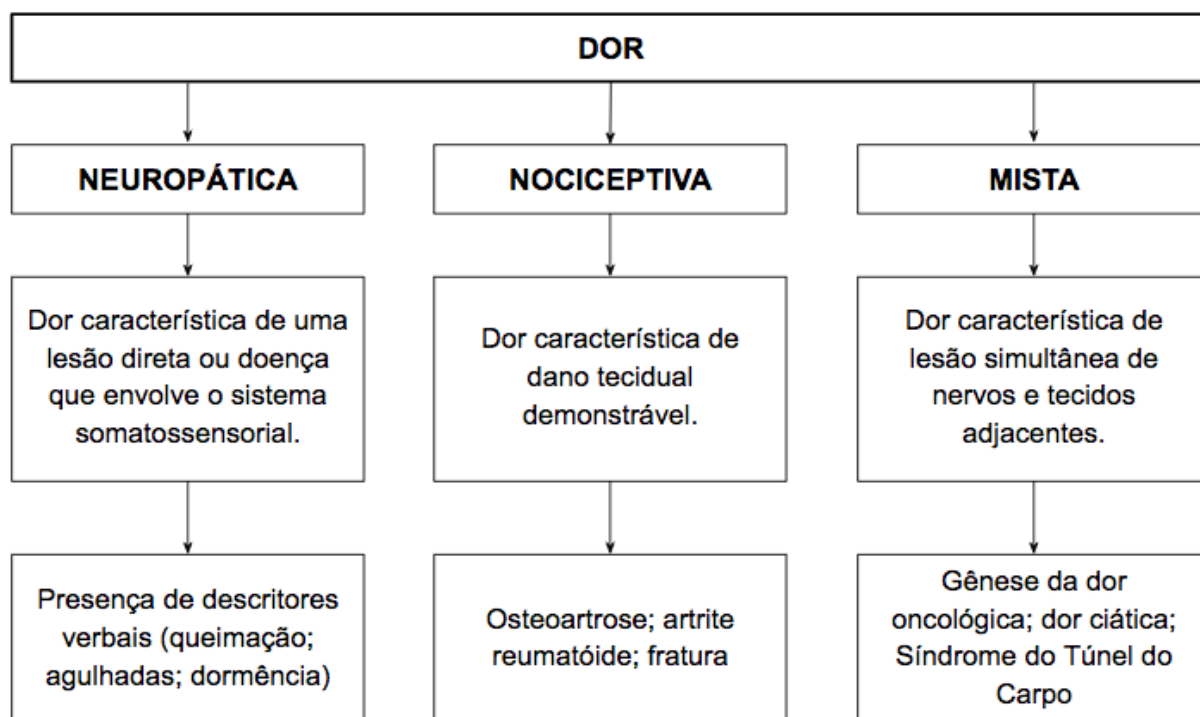
Fonte: Woessner, 2006.

Em 1944, a IASP definiu a dor neuropática como oriunda de uma lesão e/ou disfunção do sistema nervoso central (SNC) e/ou do sistema nervoso periférico (SNP), contudo, a utilização do termo "disfunção" gerou debates por ser considerada uma palavra de significado amplo e impreciso (SCHESTATSKY, 2008; MIRANDA; SEDA JUNIOR; PELLOSO, 2016; FREYNHAGEN *et al.*, 2019).

Em 2008, a IASP adotou a seguinte definição de dor NeuP: "dor que surge como consequência direta de uma lesão ou doença afetando o sistema somatossensorial". A nova definição, quando comparada com a anterior, é vantajosa pela substituição do termo "disfunção", limitando o episódio a "lesão" e "doença", além da substituição de "sistema nervoso" por "sistema somatossensorial" (MIRANDA; SEDA JUNIOR; PELLOSO, 2016; SPECIALI; FLEMING; FORTINI, 2016; FREYNHAGEN *et al.*, 2019).

Mais tarde, a nova descrição de dor neuropática foi incrementada com as anotações: "é uma descrição clínica, não um diagnóstico, que requer uma lesão demonstrável ou doença que satisfaça os critérios diagnósticos neurológicos estabelecidos" (**Fluxograma 1**) (SCHESTATSKY, 2008; MIRANDA; SEDA JUNIOR; PELLOSO, 2016; FREYNHAGEN *et al.*, 2019).

Fluxograma 1 - Tipos de dor de acordo com seus respectivos mecanismos.



Fonte: Adaptado de Colloca *et al.*, 2017; Yam *et al.*, 2018; Freynhagen *et al.*, 2019.

Por outro lado, o uso da nocicepção em conjunto com a nocipercepção constitui a resposta do sistema nervoso a uma possível situação prejudicial, sendo esse estímulo sentido por terminações sensoriais denominadas nociceptores, caracterizando a dor nociceptiva (STEEDS, 2016; FREYNHAGEN *et al.*, 2019).

Essencialmente, dois tipos de nociceptores aferentes primários estão relacionados com a dor NocP, sendo eles, as fibras A δ e C. Tais nociceptores possuem 3 principais funções: excitação, sensibilização e inibição. Esses são capazes de responder a estímulos nocivos, sejam estes químicos, mecânicos ou térmicos, além de possuírem terminações nervosas amplamente distribuídas pelo corpo humano, podendo ser encontrados na pele, músculos, cápsula articular, ossos e alguns dos principais órgãos internos (YAM *et al.*, 2018).

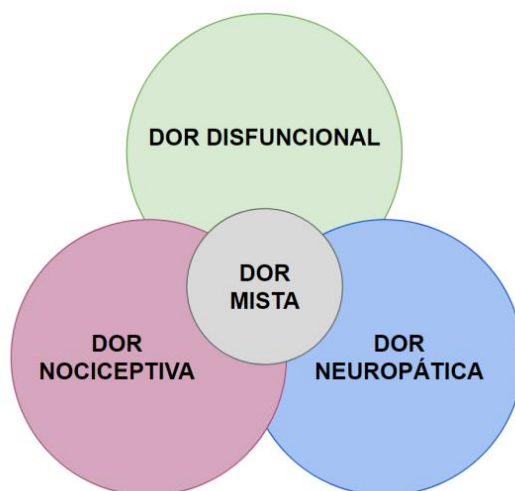
O termo "dor mista", apesar de muito utilizado, não está presente na classificação taxonômica da IASP, sendo sua definição habitual estabelecida por

meio da criação de um grupo internacional de especialistas em dor, onde a dor mista foi descrita como:

Uma sobreposição dos diferentes tipos de dor conhecidos em qualquer combinação, atuando simultaneamente a fim de causar dor na mesma área do corpo, na qual qualquer mecanismo pode ser clinicamente predominante em qualquer ponto de tempo (tradução nossa) (FREYNHAGEN *et al.*, 2019, pg.1015).

Com a alteração da definição da dor NeuP, uma extensa variedade de doenças, como a síndrome da fibromialgia, a síndrome do intestino irritável, a síndrome da ardência bucal e a enxaqueca, deixaram de ser categorizadas em termos de dor NeuP, tendo como característica comum a ausência de lesão tecidual que explique a presença da dor (**Figura 1**) (SPECIALI; FLEMING; FORTINI, 2016; TROUVIN; PERROT, 2019).

Figura 1 - Representação esquemática da sobreposição das dores.

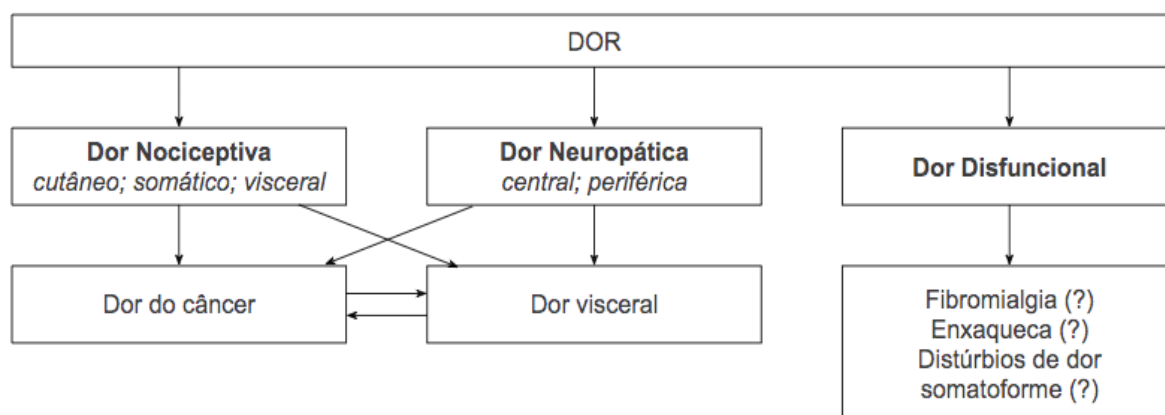


Fonte: Freynhagen *et al.*, 2019.

A necessidade de um novo tipo de dor que se enquadre nessas propriedades foi atendida com a criação do termo "dor disfuncional". A dor disfuncional é causada por um funcionamento alterado do sistema nervoso, seja central ou periférico, e não possui nenhuma lesão tecidual que justifique a presença da dor e, por esse motivo, é

a definição mais adequada para a dor proveniente de certas cefaleias primárias, tal qual, a enxaqueca (**Fluxograma 2**) (SPECIALI; FLEMING; FORTINI, 2016).

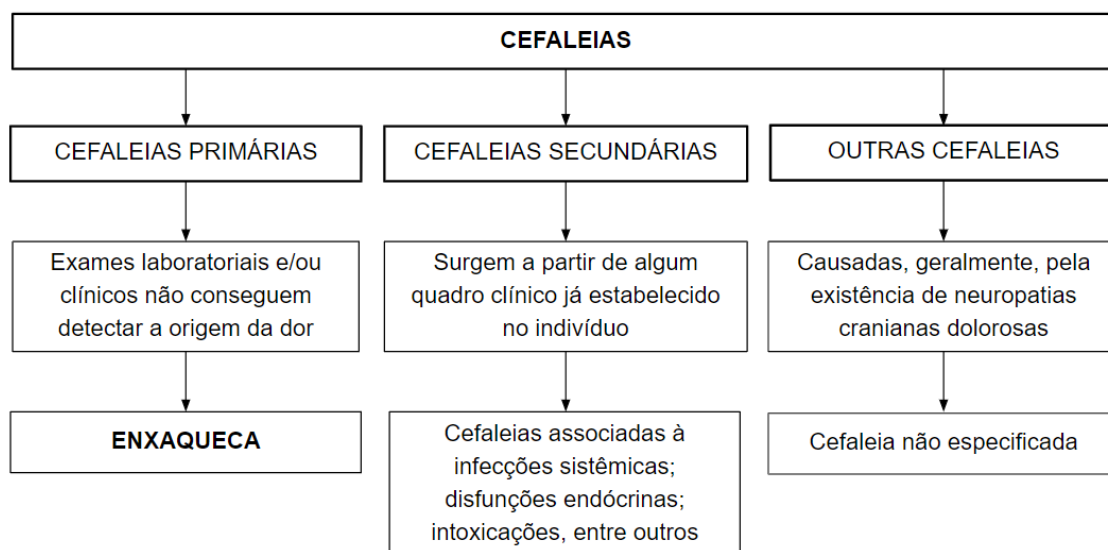
Fluxograma 2 - Comparação entre as dores neuropática, nociceptiva e disfuncional.



Fonte: Visser e Davies, 2009.

De acordo com a mais recente Classificação Internacional de Cefaleias (ICHD 3 - beta) publicada pelo International Headache Society (IHS), as cefaleias podem ser classificadas como: a) cefaleias primárias, que surgem sem que haja uma etiologia conhecida mesmo após a realização de exames clínicos e/ou laboratoriais; b) cefaleias secundárias, sendo a dor uma consequência de uma condição primária apresentada pelo indivíduo; c) outras cefaleias, geralmente associadas a neuropatias cranianas dolorosas e outras dores faciais (**Fluxograma 3**) (SPECIALI, 1997; SICE, 2014).

Fluxograma 3 - Classificação das cefaleias.

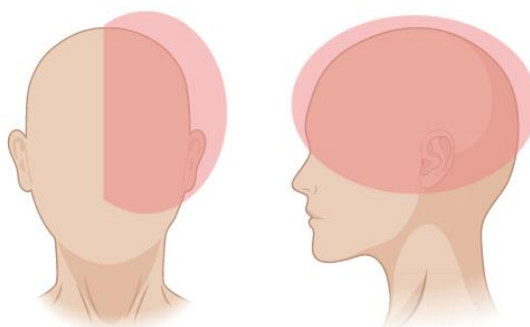


Fonte: Adaptado de Speciali, 1997; SICE, 2014.

4.2 Enxaqueca

Além do termo enxaqueca também se pode utilizar a palavra “migrânea” que provém da palavra grega "*hemicrania*", cujo significado é "metade do crânio", representando uma das características mais marcantes da enxaqueca, - senão a principal -, a dor unilateral (**Figura 2**) (ARULMOZHI; VEERANJENEYULU; BADHANKAR, 2005; MAMINDLA *et al*, 2018).

Figura 2 - Representação da região acometida pela enxaqueca.



Fonte: Adaptado a partir de Arulmozhi; Veeranjeneeyulu; Badhankar, 2005.

A enxaqueca é descrita como uma cefaleia primária caracterizada por interlúdios indolores e frequentemente provocada por estímulos estereotipados, sendo comum a presença de dores unilaterais e latejantes de intensidade moderada a forte, e constantemente vem acompanhada de sintomas como: náuseas, vômito, fotofobia e/ou fonofobia (ARULMOZHI; VEERANJENEYULU; BADHANKAR, 2005; MAMINDLA *et al*, 2018).

É importante destacar que a enxaqueca se enquadra como uma desordem progressiva, ou seja, um indivíduo pode apresentar um quadro de enxaqueca “episódica” que, após determinado tempo, pode se converter em um caso de enxaqueca crônica, isto é, quando o indivíduo passa a apresentar crises em 15 ou mais dias num mês ao longo de três meses. O progresso de um quadro episódico para um crônico ocorre numa taxa de 2,5% ao ano (**Quadro 2**) (KATSARAVA *et al.*, 2011).

Quadro 2 - Fatores de risco para a cronificação da enxaqueca.

MODIFICAVEIS	NÃO MODIFICAVEIS
Abuso medicamentoso	Idade
Frequência das crises	Gênero
Depressão	Histórico de traumatismo craniano prévio
Obesidade	
Sedentarismo	

Fonte: Martins; Sousa; Monteiro, 2018.

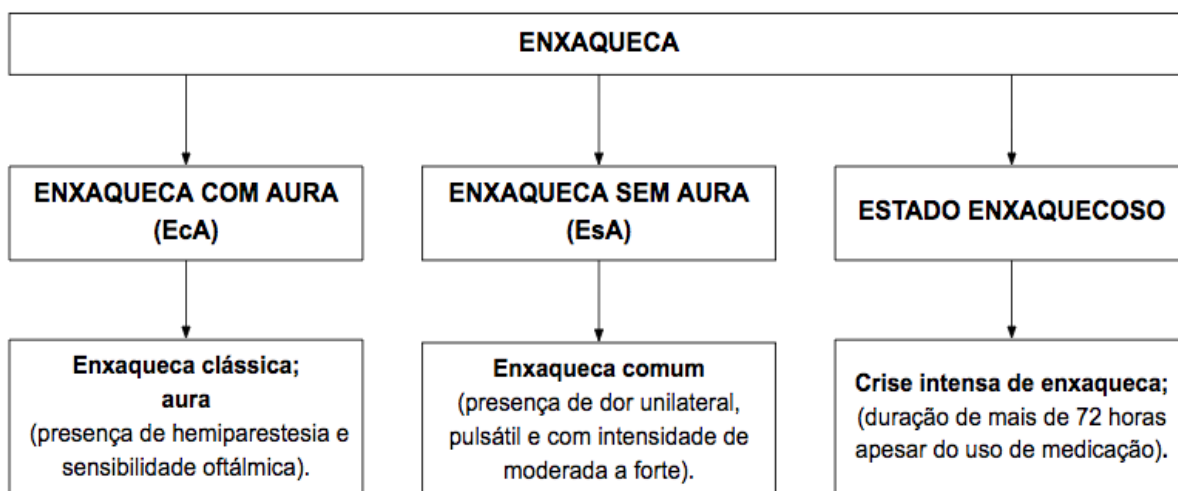
De acordo com a Sociedade Brasileira de Cefaleia (SBCe) (2006), a enxaqueca pode ser fragmentada nos principais subtipos: enxaqueca com aura (EcA), enxaqueca sem aura (EsA) e estado enxaquecoso. Outros subgrupos menos

frequentes são caracterizados pela síndrome periódica da infância, enxaqueca retiniana, complicações da enxaqueca e prováveis enxaquecas.

A enxaqueca sem aura (EsA), migrânea comum ou hemicrânia simples é uma perturbação cefalálgica recorrente que pode se manifestar em episódios de 4 a 72 horas. Comumente apresenta dor unilateral, pulsátil de intensidade moderada a forte e que pode se agravar com a realização de atividades físicas (ELRINGTON, 2002; WANNMACHER; FERREIRA, 2004).

Já a enxaqueca com aura (EcA) também conhecida como migrânea clássica, migrânea oftálmica ou migrânea hemiparestésica, diferencia-se da EsA devido a presença de um complexo de sintomas neurológicos focais temporários que antecedem a enxaqueca, que nada mais é do que a própria aura (**Fluxograma 4**) (ELRINGTON, 2002; DODICK, 2018).

Fluxograma 4 - Tipos de enxaqueca.



Fonte: Elrington, 2002; Wannmacher e Ferreira, 2004; Dodick, 2018.

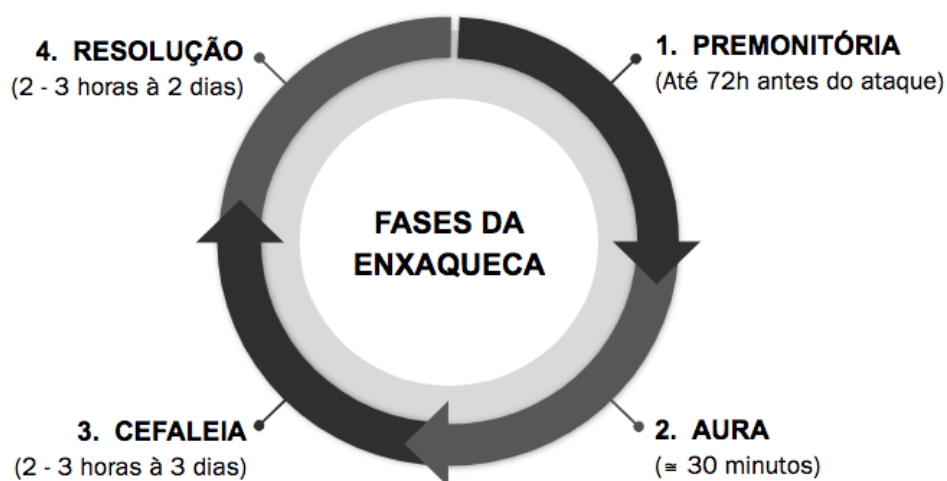
O estado enxaquecoso ocorre quando uma crise intensa de enxaqueca perdura por mais de 72 horas mesmo com a utilização da terapia medicamentosa, acarretando em repercussões físicas e emocionais. Nessa situação, o indivíduo pode ficar períodos de até 4 horas sem apresentar a cefaleia,

sendo esse tipo de enxaqueca comumente associada ao uso abusivo de medicamentos (WANNMACHER; FERREIRA, 2004).

4.2.1 Fases da enxaqueca

A enxaqueca em si é dividida em quatro fases não obrigatórias: a premonitória, a aura, a cefaleia e a resolução. Podendo estas ocorrer em sequência, aleatoriamente e até mesmo se sobreporem (**Figura 3**) (BORGdorFF; TANGELDER, 2012; HAANES; EDVINSSON, 2019).

Figura 3 - Fases da enxaqueca.



Fonte: Adaptado de Borgdorff e Tangelder, 2012.

4.2.1.1 A fase premonitória

A fase premonitória, geralmente, é a fase que dá início à uma crise de enxaqueca e pode se iniciar até 72 horas antes da dor propriamente dita. É caracterizada pela presença dos seguintes sinais e sintomas: a) o aparecimento

súbito de distúrbios do sono, como bocejos repetitivos, sono, insônia; b) distúrbios de humor, como irritabilidade, ansiedade, depressão, euforia; c) mudanças na alimentação (GIFFIN *et al.*, 2016).

Um estudo realizado por meio de um diário eletrônico com 120 pacientes enxaquecosos teve como propósito descobrir se o indivíduo seria capaz de prever corretamente a enxaqueca em virtude da fase premonitória. A porcentagem de pacientes que presumiram que seus sintomas eram um sinal de uma possível crise em 72 horas e que apresentaram enxaqueca foi de 75-95% (GIFFIN *et al.*, 2003; BECKER, 2012).

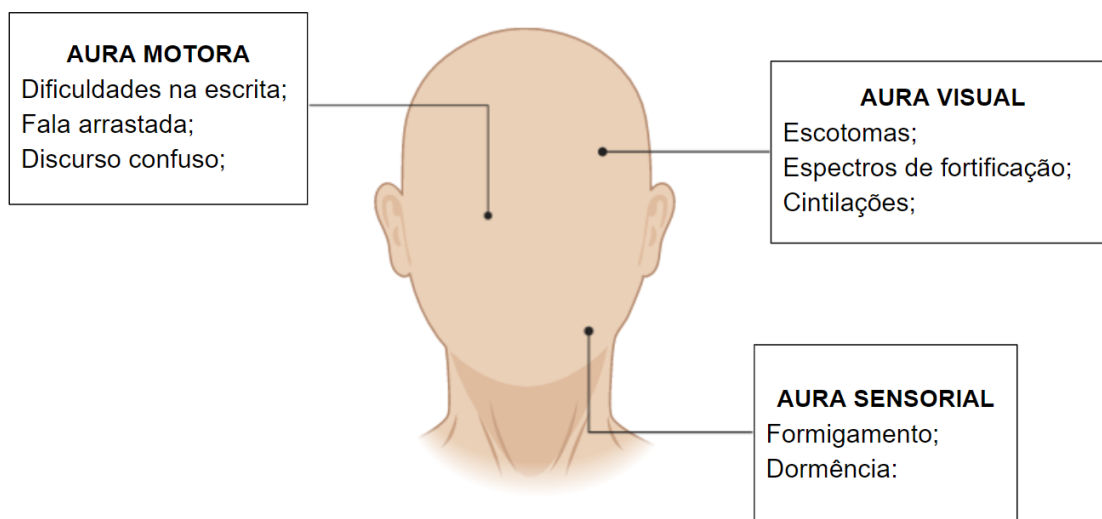
4.2.1.2 A fase da aura

Geralmente ocorrendo em seguida da fase premonitória, a aura é descrita como um conjunto de manifestações neurológicas que surgem gradualmente. A aura pode surgir junto ou pouco tempo antes da dor marcante da enxaqueca, apresentando duração aproximada de 30 minutos (SBCe, 2017; DODICK, 2018).

Os sintomas mais relatados nessa fase são os distúrbios visuais como: “pontos brilhantes” (cintilações), “pontos pretos” (escotomas) e imagens em ziguezague (espectros de fortificação) (CHARLES, 2017; DODICK, 2018).

Apesar da prevalência dos sintomas visuais, outros sintomas sensoriais, de linguagem e sensitivos também são comuns, podendo ocorrer em conjunto ou separadamente dos sintomas visuais. As alterações sensitivas mais frequentes são caracterizadas pelo formigamento e/ou dormência originada em uma parte do corpo e que, aos poucos, se alastra. Em relação aos distúrbios da fala, podem ser observadas dificuldades na pronúncia de algumas palavras e a afasia de expressão, onde os sons que deveriam ser palavras não são compreensíveis (**Figura 4**) (CHARLES, 2017; SBCe, 2017; RIZZOLI; MULLALLY, 2018; DODICK, 2018).

Figura 4 - Sintomas mais relatados durante a fase aura.



Fonte: Charles, 2017; SBCe, 2017; Dodick, 2018.

Estudos populacionais indicam que o diagnóstico de EcA está associado com o aumento no risco de outras comorbidades como: acidente vascular cerebral isquêmico, forame oval patente (FOP), doença de Parkinson e transtorno do pânico (CHARLES, 2017).

4.2.1.3 A fase da cefaleia

A fase denominada cefaleia apresenta os sintomas clássicos e mais relatados pelos portadores de enxaqueca: dor unilateral de característica pulsátil e com diferentes intensidades. Essa fase se apresenta num período em que surge um pico na dor, sendo a fase que mais incomoda o paciente. Esse pico costuma carregar consigo muito enjoo e/ou vômitos e até sensibilidade a odores (GOADSBY *et al.*, 2017).

4.2.1.4 A fase da resolução

A fase de resolução é a menos estudada, apresentando poucas informações na literatura até o momento. Apesar de ainda não estar bem definida, sabe-se que ela compartilha de alguns sintomas característicos da fase premonitória, além da sensação de “ressaca”, que consiste na presença de intensa fadiga, sonolência e dificuldade de concentração, que podem demorar de horas a dias para desaparecer (GOADSBY *et al.*, 2017; SBCe, 2017; MAMINDLA *et al.*, 2018).

4.3 Fisiopatogenia

Por mais de 100 anos duas teorias dominaram a comunidade científica em relação à fisiopatogenia da enxaqueca: a) teoria vascular, que implica na distensão anormal dos vasos sanguíneos cranianos e b) teoria “neurogênica”, que trata sobre alterações de volume sanguíneo nos vasos cerebrais, inflamação e ativação do sistema trigeminovascular. Apesar de extensos estudos nessa área nos últimos 60-70 anos, a fisiopatogenia concreta e os mecanismos envolvidos durante uma crise de enxaqueca permanecem sem serem totalmente esclarecidos (SILBERSTEIN, 2004; HO; EDVINSSON; GOADSBY, 2010; SHEVEL, 2011; PIETROBON; MOSKOWITZ, 2013).

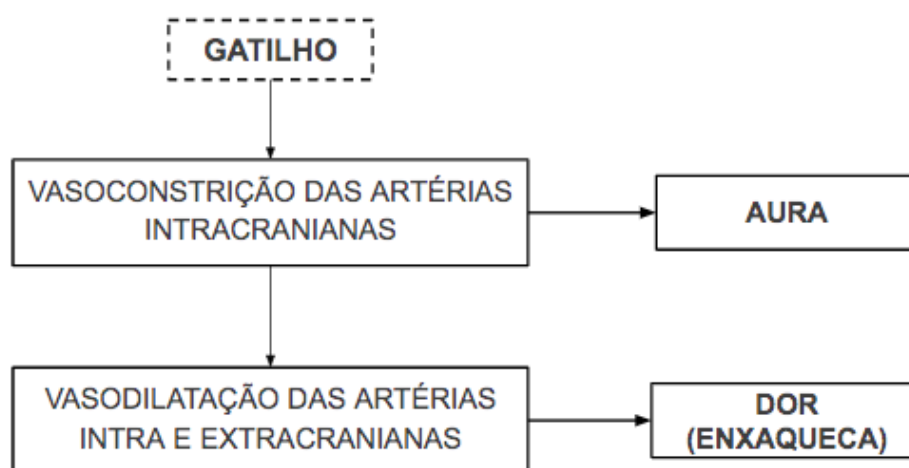
4.3.1 Teoria Vascular

A teoria vascular (ou “clássica”) foi elaborada, em partes, por Thomas Willis no século XVII e popularizada por Graham & Wolff no final da década de 30 e é considerada como pioneira na pesquisa da fisiopatogenia da enxaqueca (SHEVEL, 2011).

A primeira etapa da teoria é caracterizada pela vasoconstrição das artérias intracranianas, acarretando na diminuição no aporte de sangue na região, e, assim, dando origem à aura. A segunda etapa é descrita por uma vasodilatação

compensatória das artérias extra e intracranianas, o que promove a ativação mecânica das fibras sensoriais perivasculares levando a inflamação e edema perivascular. A somatória dos eventos resulta na dor característica sentida ao longo da fase cefaleia, descrevendo a enxaqueca como um evento primariamente vascular (**Fluxograma 5**) (GRAHAM; WOLFF, 1938; PIETROBON; STRIESSNIG, 2003; SHEVEL, 2011; MAMINDLA *et. al.*, 2018).

Fluxograma 5 - Teoria clássica da enxaqueca.



Fonte: Graham e Wolff, 1938; Shevel, 2011; Mamindla *et. al.*, 2018.

Em seus estudos, Wolff (1938) demonstrou que a intensidade da enxaqueca estava intimamente relacionada com a amplitude das ondas correspondentes a pulsação dos ramos occipital e temporal superficial das artérias carótidas externa e que, a redução da pulsação desses mesmos ramos teve como consequência a diminuição na intensidade da crise. Por ser constantemente verificada a característica pulsátil da enxaqueca, a teoria vascular foi adotada ao longo de muitos anos (GRAHAM; WOLFF, 1938; MASON; RUSSO, 2018; ROBERTSON, 2019).

Wolff também contribuiu para a criação da teoria vascular ao estudar a artéria temporal e verificar que a mesma se apresentava dilatada ao longo da enxaqueca. Os indivíduos que participaram do estudo foram tratados com ergotamina, um

fármaco com função vasoconstritora que foi capaz de aliviar a dor e reduzir a vasodilatação (GRAHAM; WOLFF, 1938; LEVY; BURSTEIN, 2011).

Anos depois das pesquisas que deram origem à teoria vascular, Olesen e colaboradores conduziram um estudo com a finalidade de mensurar o fluxo sanguíneo cerebral regional durante as crises de enxaqueca. No decorrer da aura, os resultados revelaram que o fluxo sanguíneo apresentava-se de 20 a 30% reduzido e, apesar de ser restringida à parte posterior do cérebro em seu início, a redução se alastrava gradualmente por regiões além dos limites vasculares cerebrais. Esse fenômeno foi denominado de "*spreading oligoemia*" e mais tarde foi renomeado para "*spreading hypoperfusion*" (SH) (OLESEN *et al.*, 1990; VINCENT, 1998; CUI; KATAOKA; WATANABE, 2014).

A repercussão do estudo de Olesen e a descoberta do processo de SH levantaram questões sobre a enxaqueca não ser reconhecida como um evento exclusivamente vascular, mas sim, como uma ocorrência de causa primária neural. Dentre os questionamentos, destaca-se o fato do processo de SH não seguir o território das artérias cerebrais, mas sim, a superfície do córtex cerebral e como os sintomas da fase premonitória ou da fase aura poderiam ser explicados pela vasoconstrição/vasodilatação das artérias cerebrais (GHERPELLI, 2002; CUTRER; CHARLES, 2008; GEPETTI *et al.*, 2011).

Em 2001, Hadjikhani e colaboradores conduziram um estudo que foi capaz de gravar o fenômeno da aura, tanto espontânea como induzida, deduzindo que a mesma não é causada pela isquemia como propunha a teoria clássica, mas devido a um conjunto de ativações anormais de neurônios e elementos celulares. Em outras palavras, a aura se classificaria como um evento neuronal. Mais tarde, Kruuse e colaboradores (2003) questionaram a teoria vascular em um estudo com o uso do sildenafil, um fármaco inibidor de fosfodiesterase (PDE). O estudo, surpreendentemente, demonstrou que esse fármaco foi capaz de induzir uma crise de enxaqueca sem acarretar em alterações no diâmetro da artéria cerebral média (KRUUSE *et al.*, 2003).

O uso de técnicas como "*laser Doppler flowmetry*" (fluxometria laser Doppler) e mais recentemente, a angiografia por ressonância magnética, falharam em validar a redução na pulsação arterial pelo uso da ergotamina, uma vez que não foi

observada vasodilatação considerável durante as crises de enxaqueca (ZWETSLOOT; CAEKEBEKE; FERRARI, 1993; SCHOONMAN *et al.*, 2008; GEPETTI *et al.*, 2011).

Em relação à característica pulsátil da dor associada à vasodilatação, foi verificado que as pulsações não são sincronizadas com as contrações cardíacas, ao invés disso, apresentam uma frequência menor, propiciando mais questionamentos sobre a teoria vascular (GOADSBY, 2012; ROBERTSON, 2019).

De certa forma, a somatória dos estudos e fatos descritos destronam parcialmente a teoria clássica de Wolff, abrindo portas para outros caminhos de pesquisa (GOADSBY, 2012; ROBERTSON, 2019).

4.3.2 Teoria Neurogênica

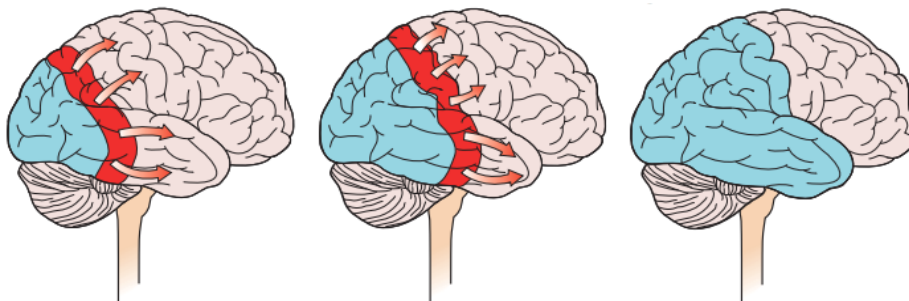
Como alternativa à teoria vascular, a teoria neurogênica busca relacionar as alterações vasculares à disfunção neuronal, propondo que a dor característica da fase cefaleia provém da inflamação e da dilatação das artérias meníngeas (ARULMOZHI; VEERANJANEYULU; BODHANKAR, 2005).

A teoria sugere que eventos neurofisiológicos intrínsecos que ocorrem no córtex cerebral após a passagem de uma onda conhecida como Depressão Cortical Alastrante sejam capazes de excitar os nociceptores localizados nas meninges. Essa excitação provoca a ativação do Sistema Trigeminovascular (STV), sendo a dor da enxaqueca, portanto, uma consequência do estímulo da via da dor trigeminovascular (VARMA *et al.*, 2018; MAMINDLA *et al.*, 2018).

A Despolarização Cortical Alastrante (DCA), também conhecida como Depressão Cortical Alastrante ou Depressão Alastrante (DA), é um fenômeno descrito como uma onda de ativação neuronal seguida de uma supressão prolongada da atividade elétrica cerebral (15-30min) que se propaga em todas as direções do córtex cerebral a uma taxa de 2-6 mm/min. Esse fenômeno foi primeiramente descoberto por Leão em 1944 por meio de experimentos no córtex de

coelhos anestesiados (**Figura 5**) (LEÃO, 1944; BOLAY *et al.*, 2002; CHARLES, 2017).

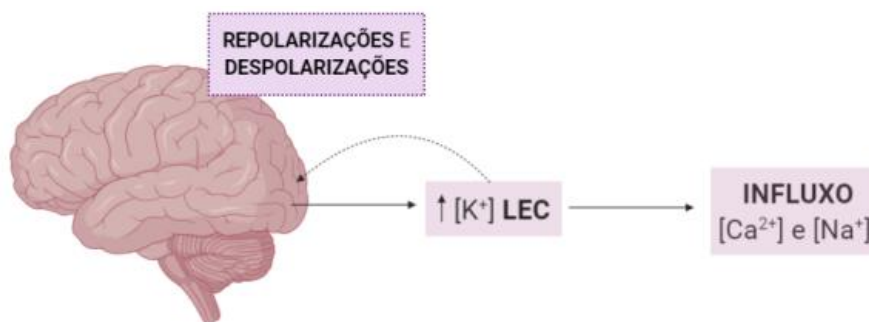
Figura 5 - Representação esquemática da depressão cortical alastrante.



Fonte: Olesen *et al.*, 2009.

Os mecanismos específicos pelo qual a DCA é iniciada ainda não foram totalmente esclarecidos, mas acredita-se que seu início seja caracterizado por elevações nos níveis de potássio (K^+) no líquido extracelular, acarretando na despolarização crônica de neurônios por 30-50 segundos. É provável que o acúmulo inicial de K^+ extracelular seja uma consequência das repetitivas despolarizações e repolarizações dos neurônios do córtex cerebral e que, esse mesmo acúmulo de K^+ extracelular seria responsável por despolarizar ainda mais as células das quais foi liberado. Essa perturbação do gradiente eletroquímico das membranas celulares faz com que ocorra o fluxo de sódio (Na^+) e cálcio (Ca^{2+}) para o interior da célula (**Figura 6**) (BURSTEIN; NOSEDA; BORSOOK, 2015; DODICK, 2018).

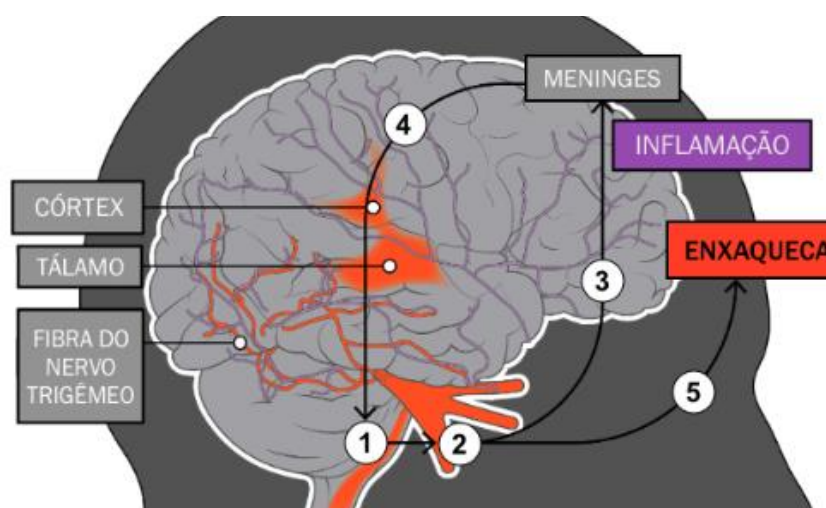
Figura 6 - Fluxo de íons durante a depressão cortical alastrante (DCA).



Fonte: Leão, 1944; Bolay *et al.*, 2002; Olesen *et al.*, 2009; Charles, 2017.

A enxaqueca, portanto, seria iniciada pela ativação do SNC (1), seguida da passagem do sinal para o STV, e consequente ativação anormal do mesmo (2), acarretando na liberação de peptídeos inflamatórios nas meninges e nos vasos (3). A liberação de tais peptídeos promove a inflamação neurogênica, ativando os nociceptores localizados nessa região, sendo o sinal desses receptores levado de volta até o nervo trigêmeo (4). A ativação dos nociceptores e o envio da mensagem pelos mesmos provoca um loop de *feed-forward* (alimentação direta) dando origem a uma hipersensibilidade e, conseqüentemente, à enxaqueca (5) (**Figura 7**) (AKERMAN *et al.*, 2002; CAPUANO *et al.*, 2009; ERDENER; DALKARA, 2014).

Figura 7 - Possível ativação do STV por meio da Depressão Cortical Alastrante.



Fonte: Adaptado de Charles e Baca, 2013.

4.3.3 Sistema trigeminovascular e a inflamação neurogênica

Todos os humanos possuem um sistema trigeminovascular (STV) responsável pelo controle da dor no crânio e na parte superior do pescoço, servindo como um sistema de alerta a qualquer ação que seja um provável risco para o cérebro ou região cervical da coluna espinal. Qualquer alteração na homeostase envolvendo, direta ou indiretamente, a modulação desse sistema é uma viável causa para a enxaqueca (BARTLESON; CUTRER, 2010).

Assim como a maioria das vísceras sólidas do corpo humano, o cérebro em si é insensível à dor. No interior do crânio, a dor é essencialmente restrita a estruturas que incluem: as paredes das veias e seios venosos, as paredes das artérias cerebrais e meníngeas e as meninges dura-máter e leptomeninges, que juntas são conhecidas como a "cápsula" do cérebro. A dor em si será sentida devido a transmissão do impulso para o córtex somestésico, região do cérebro responsável pela percepção da dor (SPECIALI; FLEMING; FORTINI, 2016).

Os vasos sanguíneos meníngeos, em particular, são densamente inervados por fibras aferentes sensoriais nociceptivas da divisão oftálmica do nervo trigêmeo e logo, é presumível a existência de um vínculo entre o desenvolvimento da dor da enxaqueca e a ativação desses aferentes (PIETROBON; STRIESSNIG, 2003; GOADSBY, 2017).

Estudos em modelos animais, - incluindo primatas não humanos -, foi constatado que o impulso gerado por esses neurônios foi sentido em estruturas cerebrais ligadas à assimilação da dor, como os núcleos talâmicos e parte da região cinzenta periaquedutal (PAG) (PIETROBON; STRIESSNIG, 2003).

Na teoria neurogênica, tanto a DCA como os gatilhos específicos da enxaqueca seriam responsáveis por causar uma disfunção cerebral primária levando a dilatação dos vasos sanguíneos cranianos inervados pelas fibras sensoriais do nervo trigêmeo. Os vasos sanguíneos dilatados ativam mecanicamente as fibras nervosas sensoriais trigeminais acarretando em dor, sendo essa informação transmitida ao tronco cerebral, e daí para os centros cerebrais superiores, provocando a liberação de peptídeos vasoativos, como a substância P, o peptídeo

relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) e a neurocinina A (NKA) a partir de fibras trigeminais, provocando a inflamação neurogênica (**Tabela 1**) (DURHAM, 2006; VUKOVIC, 2009; MAMINDLA *et. al.*, 2018).

Tabela 1 - Propriedades dos neuropeptídeos envolvidos com a enxaqueca.

Neuropeptídeo	Número de aminoácidos	Receptores	Funções relacionadas com a enxaqueca
CGRP	37	CGRP-1 CGRP-2 CGRP-3	Vasodilatação craniocervical Sensibilização periférica e central; Interação neurônio-glia
SP	11	NK1 NK2 NK3	Vasodilatação craniocervical Extravasamento de proteínas plasmáticas
NKA	10	NK2	Vasodilatação craniocervical

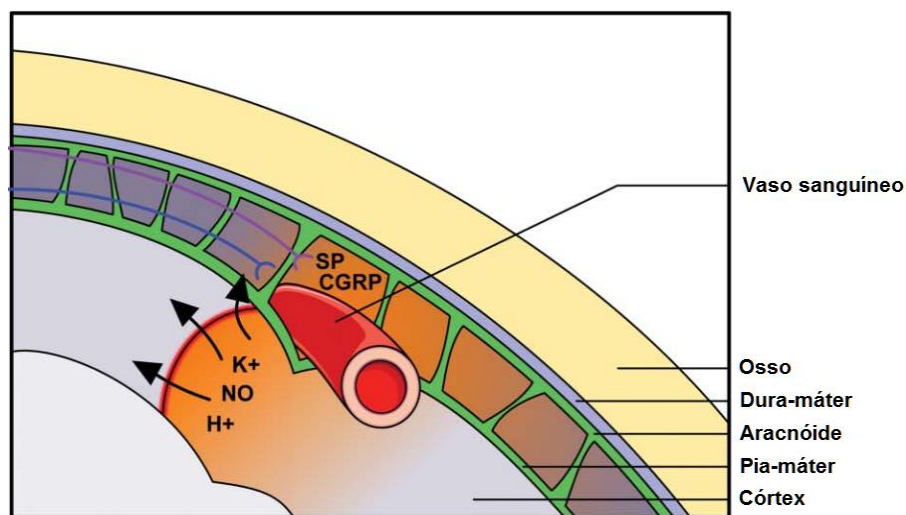
Fonte: Tajti *et. al.*, 2015.

A vasodilatação e a inflamação neurogênica aumentam ainda mais a ativação das fibras trigeminais sensoriais, perpetuando a liberação de peptídeos vasoativos e modulando a transmissão de impulsos de dor. À medida que a enxaqueca progride, é provável que estruturas do tronco cerebral e da medula espinal, os primeiros a receberem os impulsos dolorosos do nervo trigêmeo, sejam sensibilizados e, assim, aumentem a sensibilidade a estímulos ambientais entre outros (DURHAM, 2006; VUKOVIC, 2009; MAMINDLA *et. al.*, 2018).

Fora isso, um arco reflexo entre o sistema trigeminovascular e os núcleos salivatórios superiores é capaz de ativar os terminais nervosos parassimpáticos ao redor da dura-máter levando a liberação de óxido nítrico (NO) e Acetilcolina (ACh),

que atuam como substâncias vasodilatadoras (**Figura 8**) (ERDENER; DALKARA, 2014).

Figura 8 - Representação esquemática da liberação dos mediadores químicos responsáveis por causar a inflamação neurogênica.



Fonte: Adaptado de Tolner *et al.*, 2015.

A liberação dessas substâncias acarreta em uma cascata de eventos responsáveis por ocasionar a vasodilatação e também teriam relação com o extravasamento de proteínas plasmáticas, a estimulação, a formação de edemas e a liberação de mediadores pró-inflamatórios, como a bradicinina e os prostanoídes (WILLIAMSON; HARGREAVES, 2001).

Os sintomas mais frequentes da inflamação neurogênica envolvem a sensibilização dos nociceptores, processo no qual um estímulo com intensidade cada vez menor ocasionaria uma amplitude nas respostas. As consequências dessa sensibilização incluem a hiperalgesia e, em cerca de 80% de portadores de enxaqueca, a alodínia cutânea (dor causada por um estímulo que normalmente não provoca dor) (SCHESTATSKY, 2008; VARMA *et al.*, 2018).

Apesar de extensa pesquisa, os mecanismos endógenos pelos quais os nociceptores meníngeos são ativados ainda não foram claramente identificados. Acredita-se que a via pela qual a inflamação neurogênica irá ocorrer depende de

fatores/eventos externos, tais como: estresse e flutuações hormonais, fatores genéticos e/ou eventos intrínsecos, como a DCA (BERNSTEIN; BURSTEIN, 2012; ERDENER; DALKARA, 2014; RAMACHANDRAN, 2018).

Além dos mediadores químicos citados anteriormente, os quais daremos destaque neste trabalho, também são abordados na literatura: neuropeptídeo Y (NPY), noradrenalina (NA), trifosfato de adenosina (ATP), peptídeo intestinal vasoativo (VIP), acetilcolina e o peptídeo ativador da adenilato-ciclase pituitária (PACAP) (VINCENT, 1998; BENAVIDES *et al.*, 2015).

4.3.3.1 Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP)

O vínculo do CGRP com a enxaqueca foi primeiramente proposto em 1988 por Goadsby e Edvinsson ao perceberem que indivíduos subordinados a um estudo do gânglio trigeminal devido à neuralgia trigeminal, - uma síndrome de dor crônica -, apresentavam rubor facial e quantidades elevadas de CGRP no sangue coletado da veia jugular externa. Mais tarde, foi descoberto que o sangue coletado da mesma veia, mas de indivíduos durante uma crise de enxaqueca, exibiam concentrações elevadas de CGRP (GOADSBY; EDVINSSON; EKMAN, 1990; ALVES; AZEVEDO; CARVALHO, 2004; IYENGAR; OSSIPOV; JOHNSON, 2017).

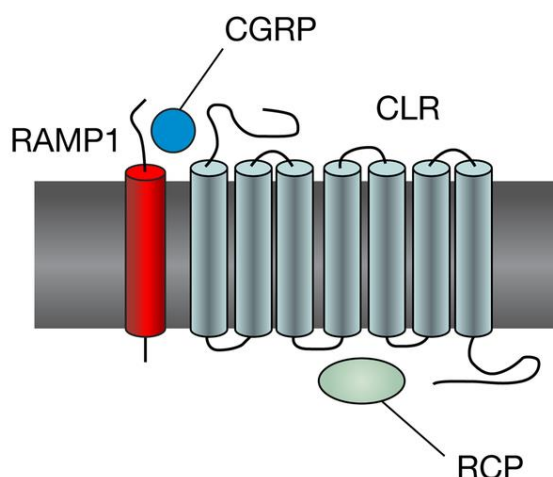
O CGRP é conhecido por ser um potente vasodilatador dos vasos meníngeos e cerebrais, sendo o mais abundante neuropeptídeo do nervo trigêmeo, expresso em cerca de 30-35% dos neurônios do gânglio do nervo. Além disso, é conhecido por regular o tônus vascular do músculo liso, excitabilidade cardíaca, permeabilidade microvascular e angiogênese (MALHOTRA, 2016; EDVINSSON, 2018; IRMAK; KILINC; TORE, 2019).

O CGRP possui duas isoformas (α -CGRP e β -CGRP), sendo o processo de *splicing* alternativo do gene (CALC I) o responsável por produzir tanto o α -CGRP como o hormônio calcitonina. Já o β -CGRP é sintetizado a partir do gene CALC II e difere-se do α -CGRP em três aminoácidos. Em termos de distribuição, o α -CGRP é encontrado nos sistemas nervosos central e periférico, à medida que, o β -CGRP é

mais distribuído no sistema nervoso entérico (KALIL-GASPAR *et al.*, 2003; RUSSELL *et al.*, 2014; TAJTI *et al.*, 2015; IYENGAR; OSSIPOV; JOHNSON, 2017).

Sua atuação depende, principalmente, de seus receptores transmembrana (CGRP-1, CGRP-2, CGRP-3) acoplados à proteína G. Os receptores CGRP são compostos por uma parte *calcitonin-like receptor* (CLR) e por uma proteína modificadora da atividade do receptor 1 (RAMP1). Para que os receptores sejam considerados funcionais é essencial a presença da proteína componente do receptor (RCP), formando um complexo totalmente funcional e apto para uma possível transdução de sinal (**Figura 9**) (EDVINSSON, 2018).

Figura 9 - Representação esquemática do receptor de CGRP.



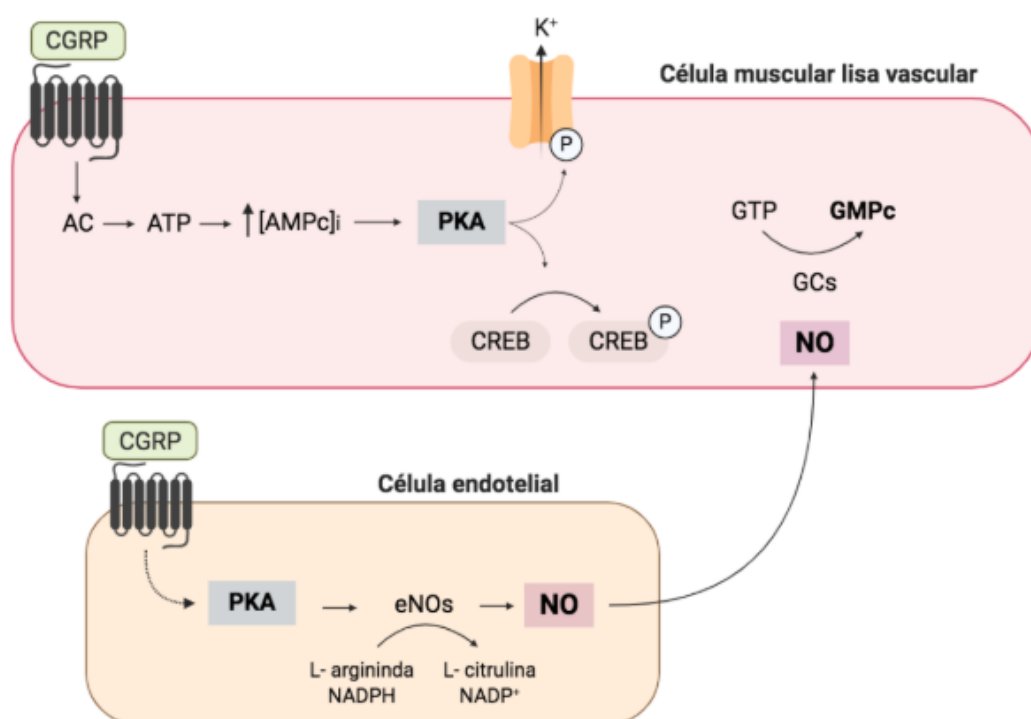
Fonte: Adaptado de Raddant e Russo, 2011.

A transdução do sinal tem início na ligação do CGRP a seu respectivo receptor e ativação da proteína G_s , o que acaba por estimular a adenilato ciclase (AC), responsável por catalisar a conversão do ATP em 3',5'-adenosina-monofosfato cíclico (AMPc). O AMPc, por sua vez, promove a ativação da proteína cinase A (PKA), sendo essa capaz de modular diversos processos intracelulares, como a fosforilação dos canais de potássio (K^+) da membrana plasmática e a proteína de

ligação em resposta ao AMPc (CREB) (GHATTA; NIMMAGADDA, 2004; MALHOTRA, 2016; IYENGAR; OSSIPOV; JOHNSON, 2017).

Eventualmente, o CGRP pode atuar diretamente nos seus receptores presentes nas células musculares lisas a fim de promover o relaxamento (I) ou atuar em receptores presentes em células endoteliais, aumentando a produção de óxido nítrico (NO) que pode difundir-se para as células musculares lisas acarretando na vasodilatação (II) (**Figura 10**) (GHATTA; NIMMAGADDA, 2004; MALHOTRA, 2016; IYENGAR; OSSIPOV; JOHNSON, 2017).

Figura 10 - Representação esquemática do receptor de CGRP e sua ativação.



Fonte: Adaptado de Russell *et al.*, 2014; Iyengar; Ossipov; Johnson, 2017.

Estudos pré-clínicos demonstraram que a injeção intravenosa de CGRP em ratos resultou no aumento do fluxo sanguíneo meníngeo e vasodilatação arterial,

sendo esses efeitos aliviados pelo uso de antagonistas de CGRP. Em gatos, a estimulação de gânglios do sistema trigeminovascular resultou na liberação de CGRP e SP na vasculatura craniana (WILLIAMSON *et al.*, 1997; RAMACHANDRAN, 2018).

Já em humanos, evidências indicam que o CGRP possui um papel importante na fisiopatologia da enxaqueca. A infusão, em humanos, de 1,5µg/min de CGRP induziu a enxaqueca em 60% dos participantes de um estudo duplo-cego com placebos controlados, do qual 50% destes tiveram enxaqueca imediata e 30%, enxaqueca tardia. Outro estudo similar infundiu 2µg/min de α-CGRP por 20 minutos, resultando na indução de enxaqueca em todos os 12 participantes com histórico de enxaqueca sem aura (LASSEN *et al.*, 2002; PETERSEN *et al.*, 2005).

Sabe-se que, durante a ativação do STV, a liberação do CGRP acarreta na degranulação de mastócitos e inflamação neurogênica, processo que envolve a vasodilatação e extravasamento de proteínas plasmáticas da vasculatura das meninges. Uma das consequências desse processo é a sensibilização periférica, cuja manifestação clínica é representada pela característica latejante da enxaqueca e o agravamento da dor associada a atividades físicas (ERDENER; DALKARA, 2014; TAJTI *et al.*, 2015; IYENGAR; OSSIPOV; JOHNSON, 2017).

Fora a sensibilização periférica, a sensibilização central também se enquadra como uma peculiaridade da inflamação neurogênica e é caracterizada pela hiperalgesia, isto é, pelo aumento a sensibilidade em relação à dor e a alodínia, na qual a dor é justificada por um estímulo que normalmente não deveria provocar dor, mas é capaz de provocá-la (ERDENER; DALKARA, 2014; TAJTI *et al.*, 2015; IYENGAR; OSSIPOV; JOHNSON, 2017).

4.3.3.2 Substância P e Neurocinina A

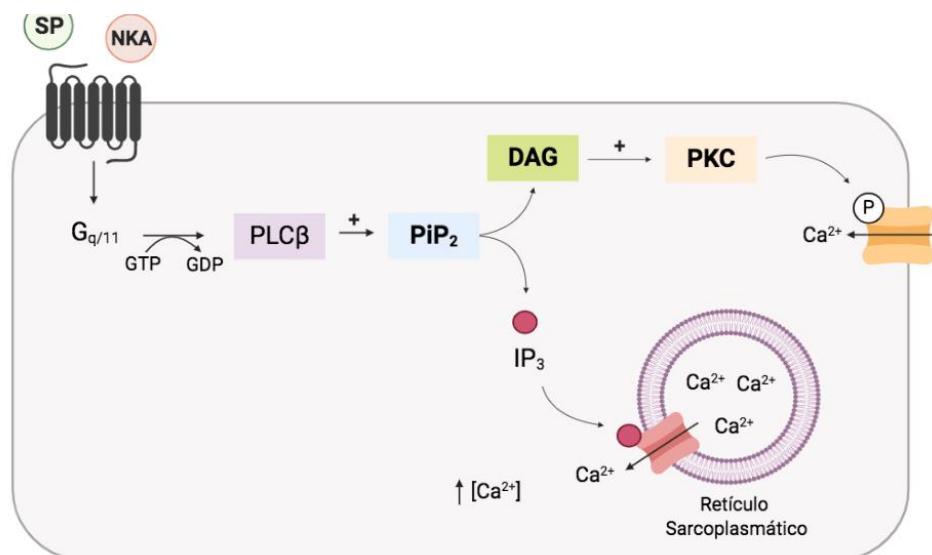
A SP e a NKA são classificadas como peptídeos do mesmo grupo, os peptídeos de taquicinina. Ambos peptídeos são amplamente detectados em neurônios sensoriais primários e fibras do tipo C do SNC e SNP, bem como em

células endoteliais e células inflamatórias (MITSIKOSTAS, 2002; VINK; THORNTON, 2015).

Os efeitos destes agonistas dependem da ligação aos seus respectivos receptores acoplados à proteína G, os receptores de taquicinina ou neurocininas (NK1, NK2 e NK3). Dentre os três receptores, a SP apresenta maior afinidade ao NK1 (NK1 > NK2 > NK3), enquanto a NKA se liga ao NK2. Mesmo atuando preferencialmente pelos receptores mencionados, a seletividade dessas substâncias é baixa, sendo possível sua atuação por meio de receptores pouco preferíveis (MALHOTRA, 2016; SUVAS, 2017).

A sinalização intracelular promoverá a ativação da fosfolipase C e assim, a geração de inositol-1,4,5-trifosfato (IP₃) e diacilglicerol (DAG). O IP₃ acarretará num aumento de Ca²⁺ no citoplasma, à medida que o DAG promoverá a ativação da proteína cinase C (PKC) (**Figura 11**) (MALHOTRA, 2016; SUVAS, 2017).

Figura 11 - Sinalização intracelular da substância P e neurocinina A.

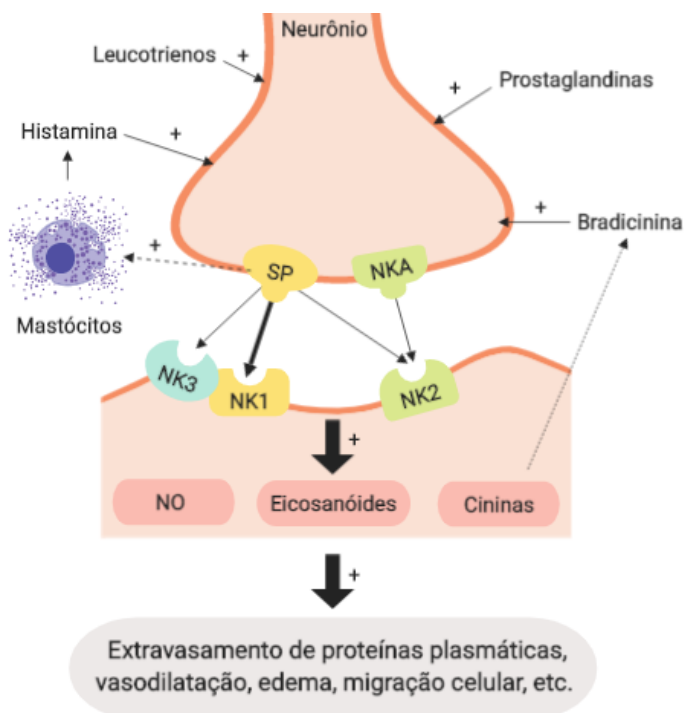


Fonte: Suvas, 2017.

O papel da SP ainda é controverso, porém sabe-se é um elemento chave na inflamação neurogênica e possui um papel importante na transmissão da dor em diferentes regiões dos sistemas nervosos central e periférico. No SNC, a liberação de SP resulta em sensibilização central ao ativar o potencial excitatório pós-sináptico. Já no SNP, sua liberação por meio de fibras sensitivas nervosas resulta na inflamação neurogênica (MITSIKOSTAS, 2002; TAJTI *et al.*, 2015; CHANG; JIANG; CHEN, 2019).

Durante a enxaqueca, a ativação do STV estimula a liberação de SP e NKA promovendo o extravasamento de proteínas plasmáticas e vasodilatação da dura máter cerebral, acarretando na inflamação neurogênica, o que pode ser atenuado com o uso de antagonistas do receptor NK1. Além da ativação do STV, substâncias como histamina, prostaglandinas e leucotrienos também são capazes de estimular as fibras nervosas a liberar SP (Figura 12) (TURNER; VINK, 2007; TAJTI *et al.*, 2015).

Figura 12 - Esquema da inflamação neurogênica causada pela SP e NKA.



Fonte: Adaptado de Turner e Vink, 2007.

Estudos pré-clínicos demonstraram que a estimulação elétrica dos neurônios pseudounipolares do gânglio do nervo trigêmeo (TRIGs) proporcionou o aumento de CGRP e outros mediadores químicos, mas não SP (ZAGAMI; GOADSBY; EDVINSSON, 1990). Edvinsson e Goadsby (1995) não foram capazes de detectar uma elevação da SP no fluxo sanguíneo de vasos cranianos durante crises espontâneas de enxaqueca.

Ao contrário dos estudos citados anteriormente, foi detectado o aumento da SP na saliva de pacientes durante crises espontâneas de EsA versus o nível de indivíduos controle. Em pacientes com enxaqueca crônica, foram verificados maiores níveis de SP, no plasma e na saliva, quando comparado a indivíduos controles. Além disso, a concentração plasmática de SP apresentava-se aumentada ao longo de episódios enxaquecosos sem a presença da dor propriamente dita (FUSAYASU *et. al.* 2007; JANG *et. al.* 2010).

Curiosamente, indivíduos portadores de fibromialgia apresentam níveis elevados de SP no líquido cefalorraquidiano, sendo que estudos que promoveram a ablação química de receptores de SP ou a ruptura de genes codificadores de SP e seus receptores reduziram as respostas à dor. Fora isso, a SP é co-localizada com outros neurotransmissores, como a serotonina (5-HT) e/ou neuropeptídeos, como o CGRP, e está relacionada com a fisiopatogenia de diversas outras condições patológicas, como: asma, psoríase, ansiedade, doença inflamatória intestinal entre outras (TURNER; VINK, 2007; CHANG; JIANG; CHEN, 2019).

4.4 Genética da enxaqueca

A enxaqueca pode ser uma manifestação de influência genética e características hereditárias, tendo especulações sobre sua associação com fatores hereditários desde o século XIX. Aproximadamente 50% dos indivíduos portadores da enxaqueca possuem um parente em 1º grau que também sofre dessa desordem neurológica, sendo especulado que a expressão clínica da enxaqueca é determinada por fatores genéticos em 60% dos casos, ao passo que cerca de 30% sejam causados por fatores não genéticos (DALKARA; NOZARI; A MOSKOWITZ,

2010; PEIXOTO, 2011; ASHINA; BENDTSEN; ASHINA, 2012; FERRARI *et al.*, 2015).

Um amplo estudo realizado na Dinamarca mostrou que parentes em 1º grau de portadores de enxaqueca sem aura tem um risco 1,9 vezes maior de ter esse tipo de cefaleia, à medida que parentes em 1º grau de pessoas com enxaqueca com aura possuem um risco quatro vezes maior de obter essa desordem (ASHINA; BENDTSEN, 2012; ASHINA *et al.*, 2017).

A EcA e a EsA são vistas como condições distintas e possuem um risco substancial de ocorrência familiar, sendo consideradas de hereditariedade única e distinta. Por outro lado, há uma crescente suspeita que ambas são expressões variáveis de uma mesma desordem genética. Essa percepção seria capaz de elucidar o motivo de alguns indivíduos exibirem os dois tipos de enxaqueca, além de complementar o fato que ambas possuiriam a mesma fisiopatogenia e que gatilhos, internos ou externos, seriam os responsáveis por estimular uma ou a outra (SILBERSTEIN; DODICK, 2013; PELLACANI *et al.*, 2016).

A enxaqueca é definida como uma desordem multifatorial com traços genéticos complexos tornando difícil seu estudo por meio da análise do “*linkage*” ou ligação genética. A ausência de meios de diagnósticos precisos, diversidade clínica e o uso de metodologias variadas de estudo se classificam como outros agravantes no estudo desta desordem. Entretanto, recentemente a genética da mesma passou a ser muito estudada para o descobrimento de genes de susceptibilidade e melhor compreensão da sua fisiopatogenia (PEIXOTO, 2011; POMES *et al.*, 2019).

A maioria dos casos de enxaqueca são consideradas como desordens poligênicas multifatoriais, com exceção, da enxaqueca hemipléica familiar (EHF). A EHF é uma forma rara de EcA reconhecida por ser monogênica autossômica dominante, isto é, uma desordem genética com herança determinada por um único gene mutado vinculado a cromossomos autossômicos (TAKESHIMA; NAKASHIMA, 2004; LEE; KIM, 2005; WATSON, 2011; BRENNAN *et al.*, 2013; BABAR, 2017).

A EHF tem como características marcantes a paralisação de metade do corpo ao longo da aura e a existência de pelo menos um familiar, em 1º grau ou em 2º grau, com os mesmos sintomas. Diferentes famílias demonstram diferentes

sintomas, sendo que traumas relativamente fracos ou exames, como uma angiografia cerebral, podem estimular uma grave crise de enxaqueca e promover danos irreversíveis (TAKESHIMA; NAKASHIMA, 2004; LEE; KIM, 2005; WATSON, 2011; BRENNAN *et al.*, 2013).

A enxaqueca hemiplégica familiar é classificada em três tipos (EHF tipo 1, EHF tipo 2 e EHF tipo 3), sendo essa divisão de acordo com mutações em genes responsáveis por codificar canais iônicos e transportadores de íons. Estudos animais e celulares relacionados a essas mutações demonstraram a presença de distúrbios na homeostase de íons, excitabilidade celular alterada e liberação de neurotransmissores (**Quadro 3**) (HANSEN, 2010; ASHINA; BENDTSEN, 2012; ASHINA *et al.*, 2017).

Quadro 3 - Tipos de enxaqueca hemiplégica familiar e seus respectivos genes afetados.

EHF	GENE AFETADO	PROTEÍNA
Tipo 1	CACNA1A	Subunidade $\alpha 1$ de um canal de cálcio voltagem-dependente do tipo P/Q.
Tipo 2	ATP1A2	Subunidade $\alpha 2$ da Na,K ⁺ /ATPase, uma bomba iônica de tipo P.
Tipo 3	SCN1A	Subunidade $\alpha 1$ dos canais de sódio neuronais dependentes de voltagem Nav1.1

Fonte: Russel e Ducros, 2011; Ferrari *et. al.* 2015.

Alterações relacionadas à EHF do tipo 1 são caracterizadas por acarretarem em um ganho de função ao aumentarem a probabilidade de abertura do canal envolvido e assim, aumentam a neurotransmissão. Em relação à EHF do tipo 2, as mutações são caracterizadas por promoverem uma perda de função de Na⁺/K⁺ ATPase, aumentando a concentração de K⁺ na fenda sináptica e favorecendo uma

despolarização e o disparo do potencial de ação mesmo com estímulos de baixa intensidade (GOADSBY *et. al.*, 2017).

No caso da EHF do tipo 3, já foram encontradas mutações caracterizadas por perda e ganho de função, sendo mais comum, as de perda de função. Neste caso, os canais de Na⁺ afetados são responsáveis pelo início e propagação dos potenciais de ação, sendo que, a ausência dos mesmos provoca ataxia e convulsões provavelmente causadas pela hiperexcitabilidade neuronal. Sabe-se que essa mutação também está envolvida com a epilepsia (RUSSELL; DUCROS, 2011; GOADSBY *et. al.*, 2017).

Apesar dessa classificação, existem diversos indivíduos que sofrem de enxaqueca hemiplégica em que não são encontrados nenhum dos três tipos de mutações caracterizadas por serem da EHF. Nesses casos, é comum dar-se o nome de enxaqueca hemiplégica esporádica (EHE), indicando que existem outras mutações genéticas envolvidas com a iniciação dessas crises (GOADSBY *et. al.*, 2017).

Além da EHF, outras alterações monogênicas vêm sendo associadas com a enxaqueca, como a arteriopatía cerebral autossômica dominante com infartos subcorticais e leucoencefalopatias (CADASIL) e mutações no gene responsável por codificar a caseína quinase 1δ (CSNK1D), uma proteína responsável por fosforilar proteínas importantes do ciclo circadiano e muitas outras implicadas com a sinalização cerebral (BRENNAN *et al.*, 2013; TOLNER *et al.*, 2015).

A CADASIL é uma vasculopatia que está sendo associada à alta frequência de cefaleias similares à enxaqueca, sendo que um a cada três portadores apresentam EcA. Num estudo recente, de 378 pacientes portadores da CADASIL, 54,5% tinham um histórico de enxaqueca sendo que 84% dos mesmos apresentavam EcA (TAKESHIMA; NAKASHIMA, 2004; GUIMARÃES; AZEVEDO, 2010; TOLNER *et al.*, 2015; DONATO *et al.*, 2017).

A CADASIL é caracterizada por mutações do gene NOTCH3, responsável por codificar o receptor transmembrana NOTCH3, expresso nas células de musculatura lisa de vasos cerebrais de pequeno calibre. Evidências histopatológicas demonstraram que a CADASIL é uma doença cuja característica principal é a

degeneração vascular de células de musculatura lisa. Os mecanismos que levam aos indivíduos com CADASIL obterem altos índices de enxaqueca com aura são desconhecidos, contudo, sabe-se que a degeneração da vasculatura lisa e o fato de camundongos com mutações características da CADASIL apresentarem um limiar reduzido para DCA tenham um papel importante (TAKESHIMA; NAKASHIMA, 2004; ANDRÉ, 2010; GUIMARÃES; AZEVEDO, 2010; TOLNER *et al.*, 2015; DONATO *et al.*, 2017).

O gene caseína cinase 1δ passou a ser vinculado à enxaqueca quando foi averiguado que 8 pacientes diagnosticados com a síndrome da fase avançada do sono (SFAS), um transtorno do sono associado ao ritmo circadiano, apresentavam mutações no gene CSNK1D e frequentemente se queixavam de cefaleias caracterizadas como enxaqueca com aura (TOLNER *et al.*, 2015; BAR *et al.*, 2018).

As proteínas codificadas a partir do gene da caseína cinase 1δ são responsáveis por importantes fosforilações de outras proteínas provindas dos "*clock genes*" ou genes relógio, relevantes na regulação da velocidade do ciclo circadiano. Interessantemente, a privação do sono e a hipersonia são considerados fatores precipitantes da enxaqueca, observados em mais de 50% dos indivíduos, além disso, alterações no sono são queixas frequentes de portadores da enxaqueca (RAMOS *et al.*, 2015; HOLLAND; BARLOESE; FAHRENKRUG, 2018; HOFFMANN; CHARLES, 2018).

Assim como a CADASIL, os mecanismos pelas quais a enxaqueca ocorre devido à mutação do gene CSNK1D são desconhecidos, mas camundongos que carregam a mesma mutação no gene responsável por codificar a caseína cinase 1δ apresentaram um limiar reduzido para a DCA. Crê-se que o produto do gene mutado provoque uma disfunção vascular por alterações anormais na sinalização de células astrocíticas em conjunto com a DCA (BRENNAN *et al.*, 2013; ROMERO-REYES; AKERMAN, 2014; TOLNER *et al.*, 2015).

4.5 Gatilhos

Já é compreensível para a comunidade científica que fatores ambientais possuem significativa influência no desencadeamento e/ou agravamento de uma crise de enxaqueca. Indivíduos que apresentam enxaqueca frequentemente citam condições externas como a possível origem da enxaqueca, das quais variam desde mudanças meteorológicas a componentes específicos presentes em alimentos (HOFFMANN; RECOBER, 2013; MAMINDLA *et. al.*, 2018; HAANES; EDVINSSON, 2019).

Os “*triggers*”, ou gatilhos da enxaqueca, se encaixam em qualquer fator ambiental, dietético ou fisiológico capaz de motivar uma crise. Podem ser intrínsecos e em outros casos a crise pode ser provocada por uma estimulação aferente excessiva, como o “pisca” de luzes, ruídos, odores fortes, uma resposta ao estresse ou o alívio do mesmo. Alimentos e bebidas, em especial aqueles que possuem substâncias vasodilatadoras ou que alteram a concentração de aminas biológicas no SNC, são constantemente citados como possíveis fatores desencadeantes (**Quadro 4**) (LAMBERT; ZAGAMI, 2009; MAMINDLA *et. al.*, 2018; HAANES; EDVINSSON, 2019).

Quadro 4 - Possíveis gatilhos desencadeadores da enxaqueca.

Gatilhos ambientais	Odores Luzes brilhantes Ruídos Mudanças climáticas Lesões no pescoço Dor da articulação temporomandibular Sinusite Outros estímulos sensoriais excessivos
Gatilhos dietéticos	<ol style="list-style-type: none"> 1. Subprodutos do envelhecimento alimentar (vinho e queijos); 2. Fermento em alimentos como pães frescos e iogurte; 3. Alimentos contendo substâncias similares a neurotransmissores (café e chocolate).
Gatilhos fisiológicos	Estresse Fadiga Irregularidade no sono Fome Exercícios Mudanças hormonais (oscilação de estradiol em mulheres)

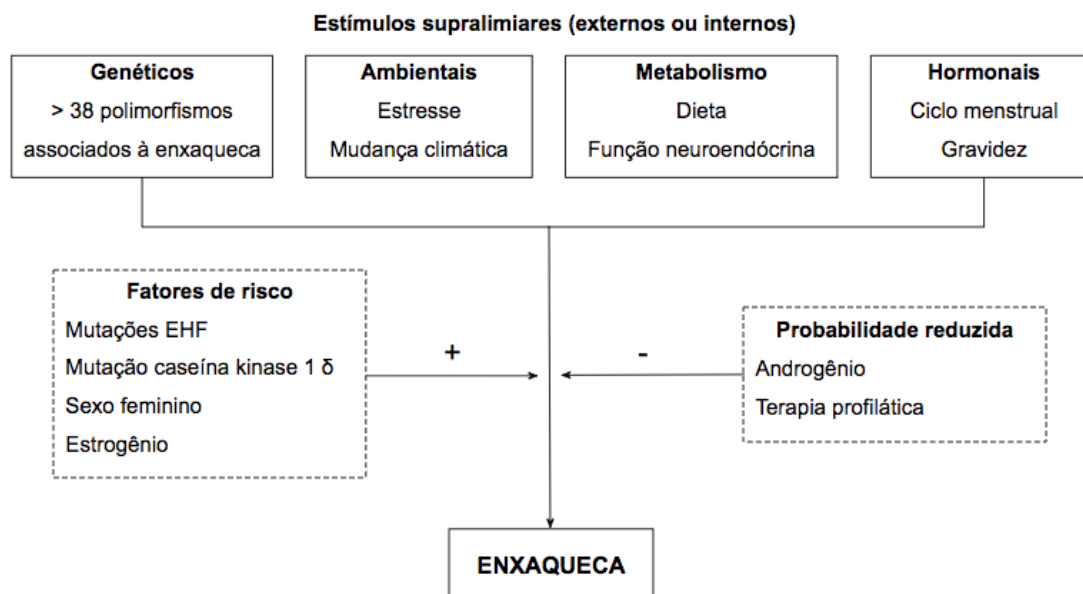
Fonte: Mamindla *et. al.*, 2018.

Em relação às mulheres, cujas crises de enxaqueca são quatro vezes mais prevalentes do que em homens, a frequência dos ataques está associada ao ciclo menstrual em 60% dos casos. Acredita-se que a variação hormonal seja a responsável pela maior frequência de crises em mulheres, visto que dados epidemiológicos demonstram que a diferença na prevalência entre os sexos não é evidenciada antes da puberdade e diminui após a menopausa (LAMBERT; ZAGAMI, 2009; BOUBACAR *et. al.*, 2017).

Acredita-se que a enxaqueca seja caracterizada como um modelo multifatorial, onde diversos fatores de susceptibilidade genética relacionam-se com diversos gatilhos fazendo com que um indivíduo se torne passível de crises de

emxaqueca recorrentes (**Fluxograma 6**) (FUMAL; SCHOENEN, 2008; DALKARA *et al.*, 2010; PEIXOTO, 2011; FERRARI *et al.*, 2015).

Fluxograma 6 - Fatores de risco, gatilhos, mecanismos e consequências.



Fonte: Adaptado de Charles e Baca, 2013.

Curiosamente outro fator tem sido relacionado com crises de cefaleia e enxaqueca: o aumento do uso de aparelhos eletrônicos, como computadores e jogos eletrônicos, principalmente entre os adolescentes, onde a prevalência de pelo uma crise a cada três meses é de 70%. No Brasil, um estudo realizado na cidade de Campinas/SP revelou que 24,83% dos adolescentes apresentavam queixas de cefaleia frequentes se tornando o segundo problema mais relatado atrás apenas das perturbações alérgicas (BRAZ; BARROS FILHO; BARROS, 2013; XAVIER *et al.*, 2015).

Com a finalidade de melhor descrever a relação desses fatores com o desenvolvimento da enxaqueca, o nosso trabalho terá como foco os principais e

mais recorrentes gatilhos, sendo eles: o estresse, as flutuações hormonais vinculadas ao ciclo ovariano e a alimentação.

4.5.1 O estresse

O estresse pode ser definido como:

Uma reação do organismo, com componentes físicos e/ou psicológicos, causada pelas alterações psicofisiológicas que ocorrem quando a pessoa se confronta com uma situação que, de um modo ou de outro, a irrite, amedronte, excite ou confunda, ou mesmo que a faça imensamente feliz (LIPP; MALAGRIS, 2011, pg.477).

Atualmente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) considera o estresse como um dos principais causadores dos distúrbios contemporâneos, sendo capaz de alcançar uma grande parcela da população mundial (HASHIZUME *et al.*, 2008; CORREIA; LINHARES, 2014).

O vínculo entre o estresse e a enxaqueca ainda não é inteiramente compreendido, contudo sabe-se que alguns episódios de alto estresse, principalmente, estresse emocional diário, podem contribuir para o surgimento de uma crise e até intensificarem as dores durante a mesma. Além disso, acredita-se que o hormônio cortisol, conhecido por estar relacionado ao estresse, esteja envolvido com a fisiopatogenia da enxaqueca (HASHIZUME *et al.*, 2008; CORREIA; LINHARES, 2014; LIPPI; MATTIUZZI, 2017).

A observação clínica juntamente aos estudos levanta a sugestão da existência de um intervalo de tempo entre uma mudança no nível de estresse e o início de uma crise de enxaqueca. Mais recentemente, foi notado que uma crise de enxaqueca não é "disparada" imediatamente após a mudança no estresse, mas sim num período de horas a dias (HASHIZUME *et al.*, 2008).

Cerca de 75% dos pacientes que apresentam enxaqueca desenvolvem os sintomas por conta da presença do estresse emocional. Em 2007, Galego e colaboradores confirmaram esses dados ao observarem que 90% dos pacientes

enxaquecosos exibiram sintomas de estresse psicológico, sugerindo que a enxaqueca estaria relacionada a esse gatilho.

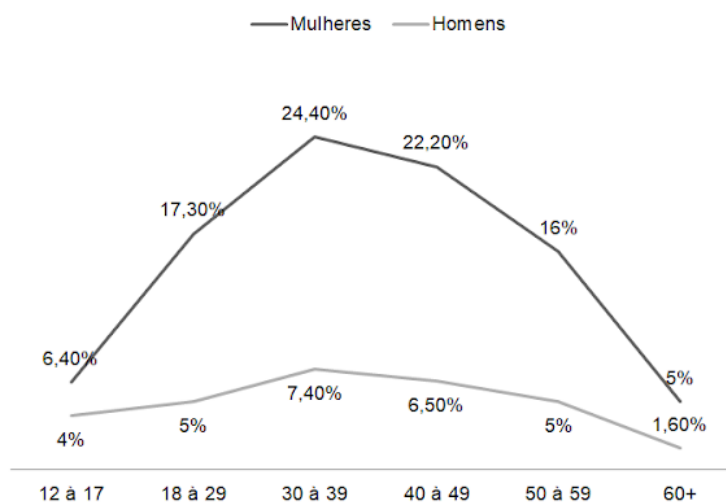
Um estudo realizado com pacientes mulheres da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP) revelou que mais da metade das pacientes manifestavam crises, possivelmente, desencadeadas por estarem ligadas ao estresse e, dentre os casos, o que mais teve destaque foi a preocupação com as finanças por conta da existência de dívidas a serem pagas. Além disso, o estudo também relatou que as mulheres que sofriam de enxaqueca tinham a chance aumentada em cinco vezes de sofrerem dessa condição em consequência da presença do estresse em suas rotinas (CORREIA; LINHARES, 2014).

4.5.2 O ciclo ovariano e o estradiol

As crises de enxaqueca em mulheres possuem maior prevalência quando comparado com os homens (18% para mulheres e 6% para homens), sendo que 80% das mulheres apresentam a maioria das crises entre a faixa etária de 10 a 39 anos (**Gráfico 3**). Além disso, as crises dependem de outros fatores como período fértil, ciclo reprodutivo e suplementação hormonal (WATSON, 2011).

As enxaquecas associadas à variação de substâncias estrogênicas, em particular o estradiol, são denominadas enxaquecas menstruais, podendo ser classificadas em: a) enxaqueca menstrual pura (quando ocorre dois dias após o início do ciclo menstrual e em nenhum outro momento do ciclo); b) enxaqueca menstrual-relacionada (quando ocorre dois dias após o início do ciclo menstrual e eventualmente ocorre em outros dias do ciclo) (WATSON, 2011).

Gráfico 3 - Prevalência da enxaqueca durante o tempo de uma vida em homens e mulheres.



Fonte: Lipton *et al.* 2001; Nilsen, 2011.

Acredita-se que essas enxaquecas estejam relacionadas com a flutuação de estradiol no ciclo menstrual, sendo esses dados comprovados por estudos correlacionando a crises de enxaqueca com os níveis deste hormônio durante a menopausa e a gravidez. Neste último caso, os níveis da substância estrogênica tendem a aumentar a cada trimestre da gravidez e diminuem drasticamente depois do parto (WATSON, 2011).

Em um estudo, aproximadamente 80% das mulheres grávidas não apresentaram enxaqueca durante o último trimestre da gestação, entretanto 94% delas apresentaram crises de enxaqueca após o parto. Além disso, mulheres que estão no período de amamentação tendem a apresentar flutuações de estradiol e, por isso, tendem a apresentar crises de enxaqueca nesse período (GRANELLA *et al.*, 1993).

Ao longo da menopausa, níveis de substâncias estrogênicas são reduzidos permanentemente e por isso, as mulheres tendem a exibir uma menor quantidade de crises. De 556 mulheres na menopausa, 82% disseram apresentar crises de enxaqueca antes da menopausa e 14% passaram a demonstrar os sintomas da enxaqueca após a menopausa (NERI *et al.*, 1993; GRANELLA *et al.*, 1993).

4.5.3 A alimentação

Há mais de 200 anos sabe-se da relação existente entre alimentação e enxaqueca, sendo que na literatura tal associação é conhecida como “enxaqueca dietética”. A alimentação está intimamente relacionada com o desenvolvimento de uma crise de enxaqueca, pois a ingestão de alguns alimentos e até períodos prolongados sem se alimentar são motivos capazes de desencadear tal condição (PANCONESI, 2008; FELIPE *et al.*, 2010).

Apesar de muitos relatos da literatura, essa relação ainda é muito questionada, pois a sensibilidade às substâncias presentes nesses alimentos varia intensamente de indivíduo para indivíduo (SUN-EDELSTEIN; MAUSKOP, 2009).

De acordo com Felipe (2010), situações de jejum prolongado, desidratação, ingestão de bebidas e alguns alimentos, como: vinho tinto, vinho branco, cerveja, bebidas destiladas, chocolates, café, sorvetes, linguiça, salsicha, queijos, laranja, limão, abacaxi e alimentos fritos ou ricos em gorduras são potencialmente capazes de desencadear uma crise de enxaqueca.

O consumo desses alimentos pode causar enxaqueca seja por vasoconstrição ou vasodilatação, ou mediante um estímulo direto do nervo trigêmeo, córtex cerebral ou tronco encefálico (MILLICHAP; YEE, 2003).

Essas situações podem ser explicadas pela presença de algumas substâncias, principalmente nos embutidos, utilizados como conservantes e flavorizantes, como por exemplo, o nitrito de sódio que quando reduzido libera óxido nítrico, um importante vasodilatador ou o glutamato monossódico, um sal do neurotransmissor excitatório glutamato capaz de causar vasodilatação pelo aumento da produção de substância P e CGRP e o edulcorante aspartame e a cafeína, fortes estimulantes do SNC e possíveis causadores de vasoconstrição (OLIVEIRA, 2008; FELIPE *et al.*, 2010).

A cafeína é uma importante substância capaz de alterar a pressão arterial e está presente nos mais variados alimentos, sendo estimado que 80% da população adulta mundial consome algum produto com essa substância (LIPTON *et al.*, 2017).

Mesmo apresentando efeitos ainda incertos, a cafeína é capaz de atuar no SNC causando vasoconstrição e, indiretamente, pode causar também a diminuição da resistência vascular periférica acarretando em vasodilatação. Apesar de informações controversas, alguns estudos apontam que a ação da cafeína no SNC é mais acentuada. Sendo assim, a ingestão de alimentos ricos em cafeína pode precipitar uma crise de enxaqueca, uma vez que, preferencialmente tende a ser uma substância vasoconstritora (CAVALCANTE *et al.*, 2000; TAVARES; SAKATA, 2012).

Todavia, quando a cafeína é eliminada da dieta, ela passa a se caracterizar como um fator de abstinência, pois sem a presença da substância haverá dilatação dos vasos e, conseqüentemente, o aumento do fluxo sanguíneo desencadeando uma possível crise de enxaqueca. Por ser uma substância vasoconstritora, ela é capaz de suavizar as crises de enxaqueca e por essa razão, existem fármacos que a utilizam como analgésico (MILLICHAP; YEE, 2003; OLIVEIRA, 2008).

4.6 Terapia

Há muito tempo cientistas estudam novos tratamentos para aliviar as crises migranasas e melhorar a qualidade de vida de indivíduos que convivem com essa desordem. A enxaqueca é a sexta desordem mais incapacitante do mundo, subindo para terceira em indivíduos com menos de 50 anos de idade e, apesar de anos de estudos nesse contexto, há pouco se começou a observar pesquisas que passaram a dar frutos em termos de novos potenciais neuro terapêuticos (GOADSBY; HOLLAND, 2018).

A enxaqueca é uma condição altamente heterogênea e seu tratamento deve ser adaptado a cada indivíduo. Antes do início do tratamento é essencial ressaltar a relevância de uma aliança leal entre o médico e o paciente na educação eficaz do mesmo, pois é necessário dar diagnóstico íntegro e preciso, excluindo qualquer comorbidades, como malformações arteriovenosas e encefalopatias cerebrais. Após o diagnóstico definido, é necessário esclarecer detalhadamente ao paciente sobre a terapia a fim de evitar qualquer falsa esperança e expectativas irreais, como o alívio imediato, completo e sem nenhum efeito adverso (ANTONACI *et al.*, 2016).

Tradicionalmente, existem três abordagens para a terapia de indivíduos com enxaqueca: evitar gatilhos já conhecidos, tratamento imediato de crises agudas e terapia profilática "anti migranosa" (BARTLESON; CUTRER, 2010).

Quanto aos gatilhos, os pacientes devem ser aconselhados a investigar individualmente suas crises de enxaqueca a fim de detectar um fator que as estimule. Ademais, é recomendável que os indivíduos mantenham um "diário da enxaqueca" ou um calendário que contenha as datas em que as crises ocorreram. Essas estratégias têm como propósito ajudar o paciente no rastreo de novos fatores desencadeantes e na frequência das crises (FUMAL; SCHOENEN, 2008; BARTLESON; CUTRER, 2010).

Mais significativamente, indivíduos portadores da enxaqueca devem, dentro do possível, evitar gatilhos desencadeantes individuais. Contudo, evitar tais estímulos nem sempre é possível. A maior parte das crises de enxaqueca não são estimuladas por gatilhos que podem ser controlados, mas por outros fatores, tais como, menstruação, mudanças climáticas e o estresse, que são improváveis de serem evitados (FUMAL; SCHOENEN, 2008; BARTLESON; CUTRER, 2010).

4.6.1 Terapia profilática

O tratamento profilático é essencial na condição de cuidados da enxaqueca. Infelizmente, grande parte dos indivíduos não é apresentada a essa terapia ou a menosprezam, acarretando em mais dias de enxaqueca, maior morbidade e custo social (BARTLESON; CUTRER, 2010).

Dá-se preferência para o uso da terapia profilática quando o indivíduo apresenta crises com muita frequência como, por exemplo, de duas a quatro crises desabilitantes por mês, uma resposta insatisfatória a terapia aguda, contra indicações ou efeitos adversos ao tratamento agudo e o uso de medicações que interrompam as crises por mais de duas vezes na semana devido aos riscos relacionados ao uso excessivo de medicação (GOADSBY; HOLLAND, 2018; MAMINDLA *et. al.*, 2018; PETERS, 2019).

O abuso de medicamentos é considerado um risco, especialmente para pacientes com enxaqueca crônica, isto é, quando pacientes apresentam crises de enxaqueca por, no mínimo, 15 dias do mês num período de três meses ou mais. O abuso frequente desses medicamentos pode resultar no desenvolvimento de outra desordem denominada “*medication-overuse headache*” (MOH) ou enxaqueca por uso abusivo de medicamentos. Portanto, é fundamental que a intervenção seja realizada quando a dor ainda não é intensa e utilizar doses adequadas do fármaco (BARTLESON; CUTRER, 2010; ANTONACI *et al.*, 2016).

No momento atual, a maioria dos tratamentos profiláticos medicamentosos prioriza indicações alternativas, como: propranolol (β -bloqueador), amitriptilina (antidepressivo), valproato e topiramato (antiepilépticos). Porém, essas terapias profiláticas podem ser inespecíficas, apresentar baixa tolerabilidade, efeitos colaterais poderosos e eficácia limitada, fazendo com que grande parte dos pacientes não as utilize mais como opção terapêutica (**Tabela 2**) (SPRENGER; VIANA; TASSORELLI, 2018; GOADSBY; HOLLAND, 2018).

Tabela 2 - Drogas comumente usadas na terapia profilática "anti-migranosa".

DROGA	Dose inicial diária (mg)	Dose alvo diária (mg)	Efeitos colaterais mais frequentes
Amitriptilina (antidepressivo)	10 ou 25	25 - 150	Ganho de peso, "boca seca", sedação, constipação.
Propranolol (β -bloqueador)	60 - 80	120 - 240	Depressão, fadiga, hipotensão, bradicardia.
Atenolol (β -bloqueador)	25	50 - 100	Depressão, fadiga, hipotensão, bradicardia
Topiramato (antiepiléptico)	15 - 25	100 - 200	Perda de peso, lentidão mental, pedra no rim, parestesia

Fonte: Bartleson e Cuter, 2010.

Os resultados de um tratamento profilático demoram cerca de seis meses para serem notados (PETERS, 2019). Na **Tabela 2**, são demonstrados alguns dos medicamentos usados para a profilaxia, contudo, é importante destacar que essa tabela não inclui todos os fármacos usados na terapia profilática da enxaqueca.

Concomitantemente ao estudo de desenvolvimento de novas terapias, há uma abordagem farmacológica crescente sobre o uso de neuromoduladores - substâncias liberadas por neurônios capazes de prorrogar ou reduzir a ação de um neurotransmissor - que são capazes de se ligarem a receptores pós-sinápticos originando uma cascata de reações enzimáticas intracelulares. A utilização desse tipo de terapia é benéfica, caracterizando-se como uma alternativa aos pacientes que apresentam efeitos colaterais originados de outros tipos de terapia farmacológica (GOADSBY; HOLLAND, 2018).

4.6.2 Terapia não medicamentosa

O tratamento de uma desordem como a enxaqueca extrapola a terapia medicamentosa e, ainda que abordagens não medicamentosas sejam negligenciadas, elas continuam sendo relevantes no tratamento da mesma. Dentre as terapias não medicamentosas, o repouso em locais tranquilos, arejados e com pouca luminosidade se mostraram medidas efetivas. Dormir ao longo da crise e usar compressas geladas nas têmporas também foram relatados ser uma fonte de alívio da dor (BORDINI *et al.*, 2016; BOHM; STANCAMPIANO; ROZEN, 2018).

Acredita-se que uma dieta regular, tempo adequado de sono e a prática de exercícios regularmente também sejam abordagens que ajudem a reduzir a frequência e/ou gravidade dos ataques de enxaqueca, mesmo não havendo um número considerável de estudos que suporte a eficácia destes métodos (CHARLES, 2017).

Não há indícios conclusivos que outras medidas não medicamentosas adicionais, tais quais hipnoterapia, homeopatia, acupuntura e estimulação nervosa elétrica transcutânea (TENS) sejam eficazes na melhora da enxaqueca, contudo não devem ser menosprezadas e sim, encorajadas (**Quadro 5**) (BORDINI *et al.*, 2016).

Quadro 5 - Principais estudos clínicos aleatórios não invasivos para o tratamento da enxaqueca por estimulação elétrica.

Dispositivos	Mecanismo de ação	Trabalhos publicados	Participantes (número, tipo)	Tipo de tratamento
<i>springTMS</i>	Estimulação magnética (pulso-único) transcraniana	Lipton <i>et.al.</i> , 2010	Enxaqueca episódica <i>n</i> = 164	Agudo
<i>gammaCore</i>	Estimulação transcutânea do nervo vago	Silberstein <i>et.al.</i> , 2014	Enxaqueca crônica <i>n</i> = 59	Preventivo
<i>Cefaly</i>	Estimulação supraorbital transcutânea	Schoenen <i>et. al.</i> , 2013	Enxaqueca crônica <i>n</i> = 67	Preventivo/ agudo
<i>tDCS</i>	Estimulação transcraniana direta	Auvichayapat <i>et. al.</i> , 2012	Enxaqueca episódica <i>n</i> = 37	Preventivo

Fonte: Puledda e Shields, 2018.

Apesar de ainda não existirem conclusões precisas em estudos clínicos, diversos relatos de portadores de enxaqueca atestam uma melhora após a realização dessas terapias não medicamentosas. O encorajamento dessas técnicas desestimula que os indivíduos portadores recorram aos fármacos como primeira opção de tratamento, dificultando possíveis vícios e condições de enxaqueca por abuso de medicamentos (ANTONACI *et al.*, 2016).

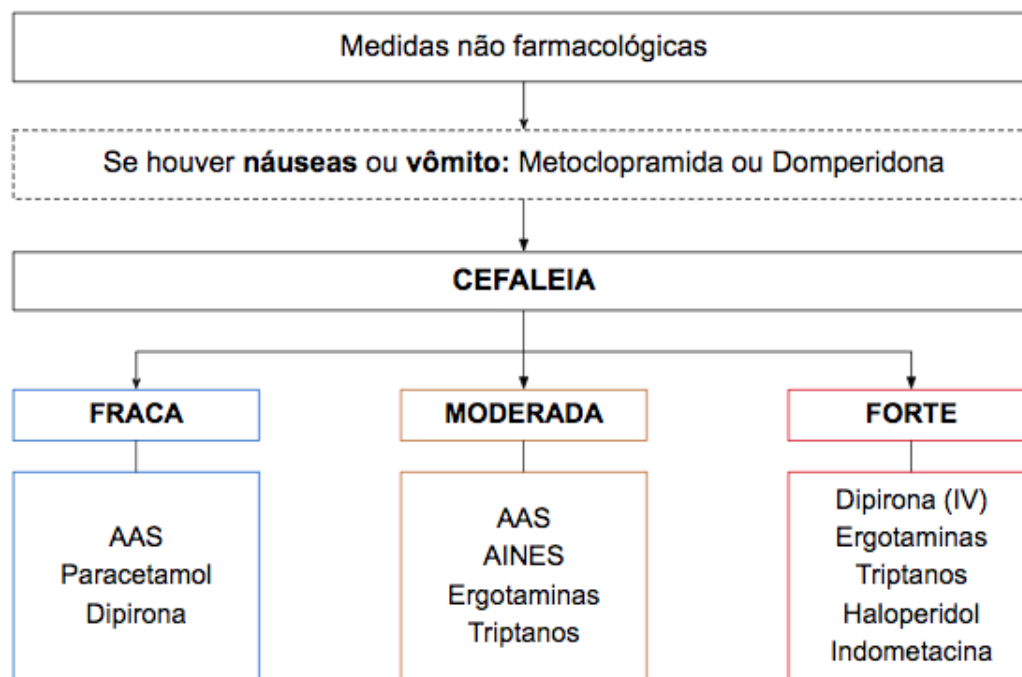
4.6.3 Terapia medicamentosa sintomática

A terapia sintomática visa tratar o indivíduo quando o mesmo já apresenta os sintomas causados pela enxaqueca, seja cessando-os ou oferecendo um alívio de curto período, que pode ser considerado cerca de duas horas. Nessa terapia, dá-se preferência para o uso de fármacos com apresentação oral, bem como preparações efervescentes ou dispersáveis, indicadas por apresentarem absorção mais rápida do que comprimidos convencionais (WANNMACHER; FERREIRA, 2004).

Para crises leves a moderadas preconiza-se a utilização concomitante de antieméticos, analgésicos e anti-inflamatórios. Já para as crises moderadas a graves são indicados triptanos ou analgésicos potentes (MALVEIRA, 2011).

A SBCe elaborou um esquema que deve ser seguido para o tratamento das crises migranosas. Dá-se preferência às medidas não farmacológicas, como o repouso em lugares silenciosos e com pouca luminosidade; compressa de água fria nas têmporas, e caso as crises não cessem e/ou o indivíduo apresente náusea ou vômito, devem ser administrados antieméticos ou antidopaminérgicos, como a metoclopramida e a domperidona, para tratar estes distúrbios do trato gastrointestinal. Se mesmo após essa escolha farmacológica, o indivíduo ainda exiba os sintomas da crise, deve-se partir para os demais fármacos, sendo esses classificados de acordo com a intensidade da dor (**Fluxograma 7**) (GHERPELLI, 2002).

Fluxograma 7 - Algoritmo para o tratamento da crise de enxaqueca.



Fonte: Editado de SBCe, 2006.

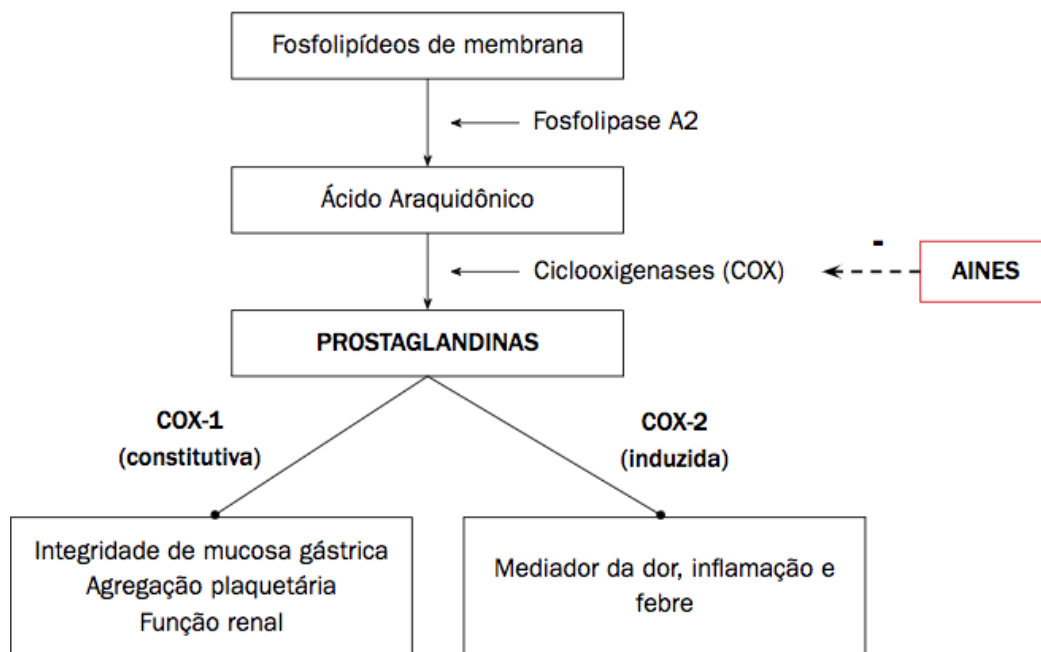
Com base na literatura disponível nos dias atuais, há uma classificação, em níveis, das drogas utilizadas para o tratamento sintomático/agudo da enxaqueca, sendo: nível A - estabelecido como eficaz; nível B - provavelmente eficaz; nível C - possivelmente eficaz; nível U - evidências conflitantes para aprovar ou refutar o uso da medicação (ANTONACI *et al.*, 2016).

4.6.3.1 Terapia medicamentosa sintomática não específica: anti-inflamatórios não esteroidais

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) são classificados como uma classe de drogas amplamente utilizada no tratamento da febre, dor e inflamação. Geralmente, sua característica anti-inflamatória possui melhores efeitos quando administrados em altas doses em comparação com os seus poderes analgésicos ou antipiréticos (ONG; FELICE, 2017).

O modo de ação do AINES se dá por meio da inibição das enzimas ciclooxigenase 1 (COX-1) e ciclooxigenase 2 (COX-2), responsáveis por catalisar, a partir do ácido araquidônico, a síntese de substâncias denominadas prostanóides. Os prostanóides incluem as prostaglandinas (PG) e tromboxano, compostos conhecidos por mediar dor e inflamação (**Fluxograma 8**) (SILBERSTEIN; STIRPE, 2014; ONG; FELICE, 2017).

Fluxograma 8 - Modo de ação dos AINES e diferenças entre as ciclooxigenases.



Fonte: Ong e Felice, 2017.

A COX-2 é um importante mediador da dor e inflamação periférica, portanto sua inibição é responsável por exibir um efeito anti-inflamatório, analgésico e antipirético. Em contrapartida, o gene responsável por codificar a COX-1 é expresso constitutivamente, sendo a própria enzima responsável por manter a integridade da mucosa gástrica, por isso, alguns dos efeitos adversos da inibição da COX-1 incluem o sangramento gastrointestinal e ulcerações (SILBERSTEIN; STIRPE, 2014; DONG *et al.*, 2015; ONG; FELICE, 2017).

A atuação dos AINES no tratamento da enxaqueca tem a função de inibir a inflamação neurogênica e a sensibilização central. A inibição na síntese das prostaglandinas é benéfica ao se observar que elas estão presentes no STV e possuem receptores localizados no gânglio trigêmeo, sendo observado em estudos que as prostaglandinas são capazes de induzir a dilatação de vasos cerebrais. Segundo diversos estudos duplos-cego, os AINES que melhor demonstraram eficácia na terapia da enxaqueca foram: ibuprofeno, diclofenaco sódico, naproxeno e

ácido acetilsalicílico (**Tabela 3**) (SILBERSTEIN; STIRPE, 2014; ONG; FELICE, 2017).

Tabela 3 - AINES utilizados no tratamento não específico na enxaqueca e sua dose.

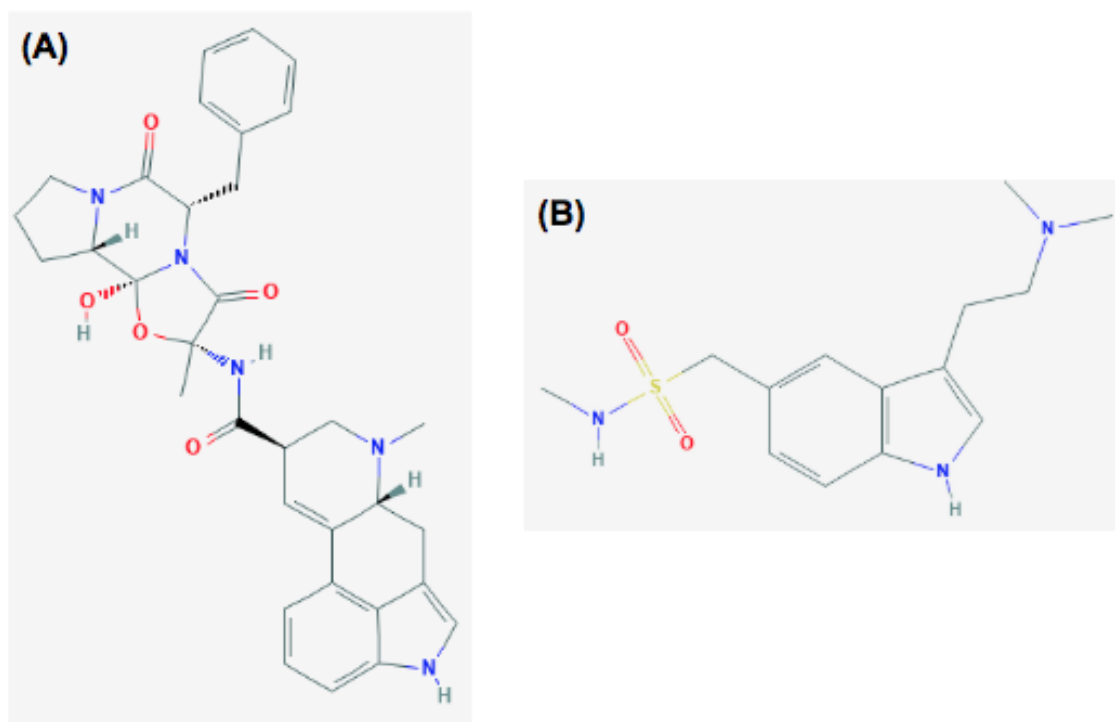
AINE	Modo de administração	Dose (mg)	Dose diária máxima (mg)	Nível de recomendação
Ácido acetilsalicílico (AAS)	Oral	325 – 650		
	Supositório	300 – 600	4000	A
	Intravenoso	1000		
Ibuprofeno	Oral	200 - 800	3400	A
Diclofenaco	Oral	50 - 100	150	A
Paracetamol	Oral	100 - 325	4000	A
Naproxeno	Oral	250 - 750	1250	A
Dipirona	Oral	250 – 1000		
	Intravenoso	500 - 1000	4000	B

Fonte: ANTONACI *et. al.*, 2016.

4.6.3.2 Terapia sintomática específica: derivados de ergotamina e triptanos

Na terapia sintomática específica, os fármacos indicados são os derivados de ergotamina e os triptanos (**Figura 13**).

Figura 13 - Fórmula estrutural da Ergotamina (A) e Sumatriptano (B).



Fonte: PubChem, 2019.

4.6.3.2.1 Ergotamina e derivados

A ergotamina começou a ser utilizada no tratamento para enxaqueca em 1926 e foi a primeira droga usada para tratar crises de enxaqueca aguda. Devido ao seu baixo custo e longo efeito de duração, a ergotamina é utilizada na terapia da enxaqueca até hoje. Contudo, os derivados de ergotamina passaram a ser mais utilizados, nos dias atuais, na tentativa de substituí-la, uma vez que a ergotamina possui diversas contraindicações como em casos hipertensão, uso durante a gravidez, em indivíduos portadores de doença arterial coronária e doenças vasculares periféricas ou que apresentem função hepática ou renal comprometidas (ANTONACI *et al.*, 2016).

Os derivados de ergotamina são fármacos que exercem um efeito “antienxaqueca” como resultado de sua ação agonista sobre os receptores de 5-HT, um mecanismo de ação compartilhado pelos triptanos. Apesar de ter como alvo os receptores de 5-HT, tanto a ergotamina quanto os derivados da mesma também possuem afinidades por receptores dopaminérgicos e adrenoceptores (TFELT-HANSEN *et al.*, 2000; GHERPELLI, 2002; ANTONACI *et al.*, 2016).

A grande maioria dos receptores 5-HT estão acoplados à proteína G (metabotrópicos) com exceção do receptor 5-HT₃ que está vinculado a um canal iônico (ionotrópico) sendo que, quando estimulado por seu agonista, resulta no influxo de cátions e, conseqüentemente, a excitação da célula. Já os metabotrópicos agem por meio da sinalização intracelular para hiperpolarizar, no caso do receptor 5-HT₁, ou despolarizar (5HT_{2/4/6/7}) a célula (ALEX; PEHEK, 2007).

Dentre os derivados de ergotamina está presente a di-hidroergotamina (DHE) que é muito utilizada para tratar crises migranosas, pois apresenta maior tolerabilidade e segurança em relação à ergotamina, porém é menos eficaz em razão da sua baixa biodisponibilidade adequada (GHERPELLI, 2002; ANTONACI *et al.*, 2016).

Apesar de serem muito utilizados atualmente, os derivados de ergotamina apresentam diversos efeitos colaterais frequentes como: náuseas, vômitos, sonolência, câibras e dores musculares nos membros inferiores, principalmente, por atuarem em muitos outros receptores (5-HT_{1A}, 5-HT₅, 5-HT₂, 5-HT₇, α -adrenoceptores e dopamina D₂) (GHERPELLI, 2002; ANTONACI *et al.*, 2016).

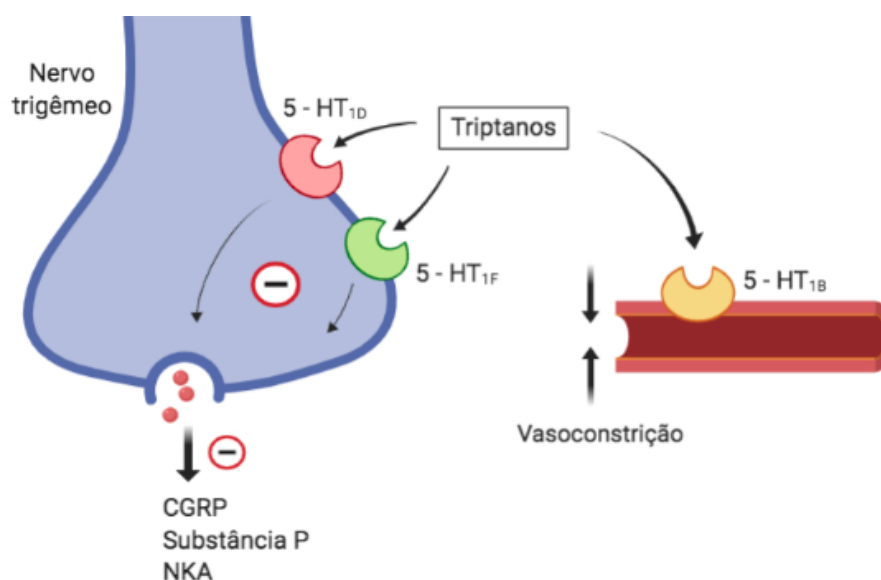
Além disso, dois outros grandes problemas relacionados com o uso dos derivados de ergotamina incluem: a cefaleia induzida pela ergotamina e a cefaleia de “rebote” (recorrência da dor após poucas horas do episódio inicial) (GHERPELLI, 2002; FUMAL; SCHOENEN, 2008; ANTONACI *et al.*, 2016).

Tanto a ergotamina quanto os derivados da mesma são contraindicados em casos de gravidez, doença vascular periférica, hipertensão não controlada, acidente vascular isquêmico (AVC) ou função renal inadequada, bem como em casos de enxaqueca hemiplégica e enxaqueca com aura prolongada (ONG; FELICE, 2017).

4.6.3.2.2 Triptanos

Os triptanos foram introduzidos há cerca de 25 anos, pouco tempo de uso quando comparado à apresentação da ergotamina. Os triptanos são drogas agonistas dos receptores serotoninérgicos do tipo 5-HT_{1B/1D/1F} conhecidos por proporcionarem um efeito vasoconstritor poderoso por três diferentes mecanismos: a) redução da vasodilatação meníngea pela estimulação do receptor 5-HT_{1B}; b) diminuição da liberação de neuropeptídeos e consequente redução da inflamação neurogênica pela inibição dos receptores 5-HT_{1D/1F} e c) redução da transmissão sináptica nas terminações trigeminais (**Figura 14**) (GHERPELLI, 2002; ARULMOZHI; VEERANJANEYULU; BODHANKAR, 2005; FUMAL; SCHOENEN, 2008).

Figura 14 - Representação esquemática do mecanismo de ação dos triptanos.



Fonte: Adaptado de Arulmozhi; Veeranjaneeyulu; Bodhankar, 2005.

O sumatriptano, o mais famoso dos triptanos, foi introduzido em 1991 e é o fármaco mais antigo dessa classe, sendo considerado como padrão ouro no tratamento da enxaqueca. Apesar de ser o mais utilizado, apresenta diversas

desvantagens, como a baixa biodisponibilidade adequada, curto tempo de meia vida plasmática e baixa lipossolubilidade. Além disso, o uso dos triptanos é contraindicado em casos de hipertensão não tratada, gravidez, idade ≥ 65 anos, doença coronariana entre outros (GHERPELLI, 2002; ANTONACI *et al.*, 2016; ONG; FELICE, 2017).

Essas desvantagens foram dribladas recentemente com a introdução dos triptanos de segunda geração: zolmitriptano, naratriptano, rizatriptano, almotriptano, eletriptano e frovatriptano que apresentam características farmacocinéticas preferíveis (GHERPELLI, 2002; FUMAL; SCHOENEN, 2008; ANTONACI *et al.*, 2016).

A utilização dos triptanos tem sido exaustivamente estudada em diversos estudos clínicos com o objetivo de comprovarem a sua eficácia como tratamento das crises migranosas com resultados positivos. Mesmo que os triptanos possuam formas moleculares parecidas, características farmacológicas diferem sua eficácia e tolerabilidade (**Quadro 6**) (ANTONACI *et al.*, 2016; ONG; FELICE, 2017).

Quadro 6 - O uso de diferentes formulações de triptanos na prática clínica.

Droga	Formulação e $t^{1/2*}$ (h)	BD* (%)	Uso na prática clínica
Sumatriptano	Comprimido (2)	97	Crises de início rápido; náusea/vômitos Náuseas/vômitos
	Subcutâneo (2)	15	
	Spray nasal (2)	17	
Zolmitriptano	CDO* (2,5 - 3)	40 - 50	Náuseas/vômitos
Rizatriptano	CDO (2)	14	Ação rápida; náuseas/vômitos
Naratriptano	Comprimido (6)	60 - 70	Crises de longa duração; eventos adversos prévios
Almotriptano	Comprimido (3,5)	70	Eventos adversos prévios
Frovatriptano	Comprimido (26)	20 - 40	Crises de longa duração

* $t^{1/2}$ = tempo de meia vida; BD = biodisponibilidade; CDO = comprimido de desintegração oral.

Fonte: Antonaci *et al.* 2016;

Apesar da boa perspectiva para o tratamento da enxaqueca, deve-se ressaltar que a utilização dos triptanos pode ser limitada, pois são fármacos de altíssimo custo quando comparados com demais drogas oferecidas no mercado. Num estudo realizado a fim de verificar o custo benefício dos Triptanos, o custo médio para tratar 100 crises de enxaqueca foi de 1.748,00 dólares (GHERPELLI, 2002; PERFETTO *et al.*, 2005; WANNMACHER, 2010).

Tanto o médico quanto o paciente devem se atentar para o uso desses fármacos, pois a ergotamina não deve ser tomada no prazo de 6 horas de triptanos, e triptanos similares não devem ser administrados dentro de 24 horas de ergotamina e seus derivados (ANTONACI *et al.*, 2016; GHERPELLI, 2002).

4.6.4 Terapias emergentes

Nos recentes anos, inúmeras terapias emergentes surgiram para o tratamento da enxaqueca. Tanto profiláticas como agudas, as novas terapias têm como foco os mecanismos neuronais e novos sistemas de entrega. Neste trabalho, daremos atenção para dois desses tratamentos emergentes: os anticorpos monoclonais anti-CGRP e os antagonistas de CGRP (TSO; GOADSBY, 2014).

4.6.4.1 Anticorpos monoclonais anti-CGRP

Devido descoberta do CGRP como um dos principais mediadores da dor da enxaqueca, compostos como anticorpos monoclonais dirigidos ao CGRP ou ao seu receptor vêm chamando atenção dentre as terapias emergentes (BOHM; STANCAMPIANO; ROZEN, 2018; MARTINS; SOUSA; MONTEIRO, 2018; HAN *et al.*, 2019).

Os anticorpos monoclonais (mAbs) consistem em proteínas ou imunoglobulinas de finalidade complexa, sendo produzidos com o intuito de se "ligarem" a antígenos ou receptores específicos de uma célula em particular. Em relação à enxaqueca, esse tipo de terapia apresenta a vantagem de não exibir o efeito vasoconstritor, como a maioria dos outros fármacos, podendo ser utilizada em indivíduos com problema vasculares. Além disso, são classificados como medicamentos específicos para o tratamento da enxaqueca, evitando o uso de outras terapias que, além da enxaqueca, também tratam de outras doenças, como: hipertensão, depressão e epilepsia (TSO; GOADSBY, 2014; VIDAL; FIGUEIREDO; PEPE, 2018).

Desde a descoberta da atividade terapêutica dos mAbs e do envolvimento do CGRP na fisiopatogenia enxaqueca, quatro anticorpos monoclonais, - cujo os alvos são o próprio CGRP ou os receptores do mesmo -, foram testados em humanos, sendo eles: Galcanezumab, Eptinezumab, Erenumab e Frenanezumab (**Tabela 4**) (BOHM; STANCAMPIANO; ROZEN, 2018).

Tabela 4 - Anticorpos monoclonais testados em humanos e respectivos alvos.

Anticorpo monoclonal	Alvo
Galcanezumab	CGRP
Eptinezumab	CGRP
Erenumab	Receptor de CGRP
Frenanezumab	CGRP

Fonte: Sacco *et al.*, 2019.

A fim de testar a efetividade dos mAbs no tratamento da enxaqueca, os ensaios clínicos aleatórios conduzidos exibiram resultados proveitosos, demonstrando boa eficácia na redução da quantidade de crises em casos de enxaqueca crônica e episódica (> 50% de redução no número de dias com cefaléia), bem como, redução no uso de medicamentos no tratamento agudo (TSO; GOADSBY, 2017; MARTINS; SOUSA; MONTEIRO, 2018).

Dados iniciais dos ensaios clínicos também revelaram bons resultados em relação à segurança e tolerabilidade dos compostos testados, sendo a reação no local da injeção subcutânea o efeito adverso mais citado (TSO; GOADSBY, 2017; BOHM *et. al.*, 2018).

Num estudo-análise de cinco anos sobre a eficácia do erenumab no tratamento da enxaqueca, 25% dos pacientes reportaram 100% de redução de dias de enxaqueca, sendo aprovado para uso no tratamento profilático da enxaqueca pelo *U.S Food and Drug Administration* (FDA) e pela *European Medicines Agency* (EMA) (**Quadro 7**) (ASHINA *et al.*, 2017; BOHM *et. al.*, 2018).

Quadro 7 - Modo de administração, dosagem e aprovação pelo U.S Food and Drug Administration (FDA).

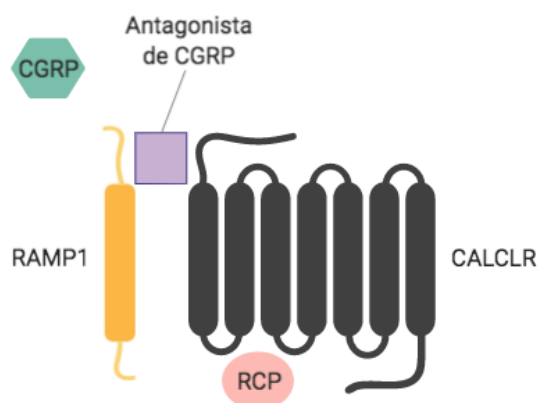
mAbs	Modo de Administração	Dosagem (mg)	Aprovado pelo FDA
Erenumab	Subcutâneo	70 ou 140/mês	SIM
Frenanezumab	Subcutâneo	225/mês ou 675/cada três meses	SIM
Galcanezumab	Subcutâneo	240 (duas injeções subsequentes de 120 mg) e uma injeção de 120/mês	SIM
Eptinezumab	Intravenoso	30 a 300	NÃO

Fonte: Tardiolo; Bramanti; Mazzoni, 2019.

4.6.4.2 Antagonistas de CGRP.

Os antagonistas são moléculas capazes de atenuar a ação de certo agonista, ou seja, substâncias que se ligam ao mesmo receptor que o agonista, impedindo a sua ligação (**Figura 15**). O olcegepant foi o primeiro antagonista de CGRP que obteve sucesso em bloquear a ação do CGRP, sendo demonstrado em estudos com modelos animais sua eficácia ao reduzir a vasodilatação causada pela ativação do STV (PLEUVRY, 2004; DEEN *et al.*, 2017; DO; GUO; ASHINA, 2019; KRYMCHANTOWSKI; KRYMCHANTOWSKI; JEVOUX, 2019).

Figura 15 - Mecanismo de ação dos "gepants".



Fonte: Adaptado de Edvinsson *et al.*, 2018.

Mesmo sendo um fármaco não peptídico de boa eficácia, o olcegepant apresenta uma biodisponibilidade oral baixa e, por esse motivo, nunca foi comercializado (DEEN *et al.*, 2017; DO; GUO; ASHINA, 2019).

Desde o desenvolvimento do olcegepant, diversos antagonistas de CGRP foram testados no tratamento agudo da enxaqueca. Segundo esses estudos clínicos, a maioria dos *gepants* atingiram as metas, sendo a principal delas a interrupção da dor e/ou alívio da dor em 2 horas, exibindo melhores resultados em relação ao placebo (DEEN *et al.*, 2017).

Dentre os *gepants* avaliados, o telcagepant e o MK-3207 apresentaram como efeito adverso a hepatotoxicidade e aumento das enzimas transaminases, o que levou a descontinuidade dos estudos. Uma vez que esse efeito só foi observado com esses antagonistas, crê-se que ocorra pela produção de metabólito tóxico do fígado que não é produzido com uso os outros *gepants* (DEEN *et al.*, 2017; DO; GUO; ASHINA, 2019).

Apesar de existirem poucos estudos sobre os antagonistas de CGRP, de modo geral, os *gepants* obtiveram melhor eficácia no tratamento agudo das crises de enxaqueca. Fora isso, o *gepants*, assim como os mAbs, não exibem um efeito vasoconstritor, se apresentando como um tratamento alternativo para indivíduos que

não se adaptaram aos triptanos e os que sofrem concomitantemente de doenças cardiovasculares e enxaqueca (DO; GUO; ASHINA, 2019).

5 CONCLUSÃO

A enxaqueca é considerada uma desordem incapacitante tratável caracterizada por dores unilaterais e constantemente acompanhada de outros sintomas, como: vômito, ânsia, fotofobia, entre outros. Na contemporaneidade, a enxaqueca é identificada como uma desordem neurovascular que se enquadra no grupo da dor disfuncional, sendo um conceito relativamente recente de dor que descreve uma condição relacionada com alterações no desempenho do sistema nervoso, mas sem nenhuma lesão tecidual que justifique a presença da dor.

Apesar de se inserir dentro das classificações existentes, a enxaqueca ainda não possui uma etiologia completamente desvendada e universalmente aceita. No decurso dos anos foram elaboradas diversas teorias a fim de compreender o mecanismo de desenvolvimento da enxaqueca, sendo algumas refutadas e outras aperfeiçoadas. Parte disso deve-se à singularidade dos sintomas que variam intensamente de indivíduo para indivíduo, gerando brechas para inúmeras possibilidades causais.

A teoria vascular foi a primeira teoria elaborada a fim de explicar a origem da enxaqueca, sendo que essa defendia que uma vasoconstrição seguida de vasodilatação compensatória das artérias intra e extracranianas seria a causa da dor. Pelo fato da enxaqueca apresentar-se de forma pulsátil, essa teoria perdurou durante muito tempo, já que ora as artérias estariam contraídas, ora dilatadas. Todavia, após certo tempo, pesquisadores verificaram que a enxaqueca não se caracteriza como um evento exclusivamente vascular, mas apresenta, também, características neuronais. Essa descoberta fez com que a teoria vascular fosse vista como um tanto obsoleta e incompleta.

Por meio do estudo dos sintomas e da realização de estudos clínicos, a busca e o aprimoramento da fisiopatogenia da enxaqueca desenrolam-se até o presente momento. Por esse motivo, na época atual, a teoria mais aceita pela comunidade científica, com respaldo da literatura, é a teoria neurogênica. Tal teoria agrega indícios de que a depressão cortical alastrante seja um dos motivos da gênese de uma crise de enxaqueca, além de englobar ativação do sistema trigeminovascular, o suposto responsável pela dor.

O sistema trigeminovascular compreende fibras nervosas sensitivas responsáveis por inervar estruturas significativas do sistema nervoso, principalmente, a rede de vasos sanguíneos extra e intra meníngeos e, sendo assim, possui um controle notável sobre a regulação do fluxo sanguíneo cerebral, além de ser considerada uma região chave em relação a transmissão da dor no sistema nervoso.

A ativação do sistema trigeminovascular seria a causadora da inflamação neurogênica, processo responsável por provocar a vasodilatação, extravasamento de proteínas plasmáticas e formação de edemas por meio da liberação de mediadores químicos, como: CGRP, SP e NKA.

Mesmo sabendo da existência da inflamação neurogênica, os mecanismos que dão início a mesma ainda não foram completamente elucidados. Acredita-se que estímulos externos ou internos, os chamados gatilhos disparadores, possuem uma importante função na origem de uma crise.

É importante que cada indivíduo seja capaz de reconhecer seus possíveis gatilhos, sejam estes relacionados à genética, fatores hormonais, alimentação, entre outros. O reconhecimento dos gatilhos facilita a tentativa de contenção das crises, melhorando a qualidade de vida e favorecendo a definição do melhor tratamento.

A terapia medicamentosa da enxaqueca aparenta ser a mais referida recomendada pela literatura científica, contudo, tratamentos não medicamentosos vêm chamando atenção pela sua eficácia, mesmo em ensaios clínicos ainda não concluídos. Já o tratamento profilático da enxaqueca consiste na utilização de fármacos que tendem a diminuir a frequências das crises. Em relação a crises já estabelecidas, é viável trata-las na medida em que aparecem com a utilização de fármacos eficazes disponíveis no mercado, caracterizando a terapia sintomática.

Finalmente, as terapias emergentes reúnem novas abordagens biotecnológicas para tratamentos agudos e profiláticos, com destaque à utilização de anticorpos monoclonais visando obter maior êxito, precisão e diminuição de efeitos adversos no tratamento da enxaqueca.

REFERÊNCIAS

AKERMAN, S *et al.* Nitric oxide synthase inhibitors can antagonize neurogenic and calcitonin gene-related peptide induced dilation of dural meningeal vessels. **British Journal Of Pharmacology**, [s.l.], v. 137, n. 1, p.62-68, set. 2002. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjp.0704842>.

ALEX, K.d.; PEHEK, E.a.. Pharmacologic mechanisms of serotonergic regulation of dopamine neurotransmission. **Pharmacology & Therapeutics**, [s.l.], v. 113, n. 2, p.296-320, fev. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2006.08.004>.

ANDRÉ, Charles. CADASIL: pathogenesis, clinical and radiological findings and treatment. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, [s.l.], v. 68, n. 2, p.287-299, abr. 2010. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-282x2010000200026>.

ANTONACI, Fabio *et al.* Recent advances in migraine therapy. **Springerplus**, [s.l.], v. 5, n. 1, p.1-14, 17 maio 2016. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/s40064-016-2211-8>.

ARULMOZHI, D.k.; VEERANJANEYULU, A.; BODHANKAR, S.l.. Migraine: Current concepts and emerging therapies. **Vascular Pharmacology**, [s.l.], v. 43, n. 3, p.176-187, set. 2005. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vph.2005.07.001>.

ASHINA, Messoud *et al.* Erenumab (AMG 334) in episodic migraine. **Neurology**, [s.l.], v. 89, n. 12, p.1237-1243, 23 ago. 2017. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.00000000000004391>.

ASHINA, Sait; BENDTSEN, Lars; ASHINA, Messoud. Pathophysiology of migraine and tension-type headache. **Techniques In Regional Anesthesia And Pain Management**, [s.l.], v. 16, n. 1, p.14-18, jan. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/j.trap.2012.11.002>.

BAR, Isabelle *et al.* Silencing of casein kinase 1 delta reduces migration and metastasis of triple negative breast cancer cells. **Oncotarget**, [s.l.], v. 9, n. 56, p.1-16, 20 jul. 2018.

BABAR, Usman. MONOGENIC DISORDERS: AN OVERVIEW.. **International Journal Of Advanced Research**, [s.l.], v. 5, n. 2, p.1398-1424, 28 fev. 2017. International Journal Of Advanced Research. <http://dx.doi.org/10.21474/ijar01/3294>.

BARTLESON, J. D.; CUTRER, F. Michael. Migraine Update: Diagnosis and Treatment. **Minnesota Medicine**, Minnesota, v. 5, n. 93, p.36-41, maio 2010.

BECKER, Werner J. The premonitory phase of migraine and migraine management. **Cephalalgia**, [s.l.], v. 33, n. 13, p.1117-1121, 15 fev. 2012. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0333102412437390>.

BENAVIDES, David. Fisiopatología de la migraña: Teoría vascular, ¿Cierta o no?. **Acta Neurológica Colombiana**, Chía, v. 1, n. 31, p.84-91, 2015.

BERNSTEIN, Carolyn; BURSTEIN, Rami. Sensitization of the Trigeminovascular Pathway: Perspective and Implications to Migraine Pathophysiology. **Journal Of Clinical Neurology**, [s.l.], v. 8, n. 2, p.89-99, jun. 2012. Korean Neurological Association (KAMJE). <http://dx.doi.org/10.3988/jcn.2012.8.2.89>.

BOHM, Parker E.; STANCAMPIANO, Fernando F.; ROZEN, Todd D.. Migraine Headache: Updates and Future Developments. **Mayo Clinic Proceedings**, [s.l.], v. 93, n. 11, p.1648-1653, nov. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.09.006>.

BOLAY, Hayrunnisa *et al.* Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. **Nature Medicine**, [s.l.], v. 8, n. 2, p.136-142, fev. 2002. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/nm0202-136>.

BOUBACAR, S. *et al.* Migraine in Women: What Specificities? A Review. **Journal Of Women's Health Care**, [s.l.], v. 06, n. 01, p.01-04, 2017. OMICS Publishing Group. <http://dx.doi.org/10.4172/2167-0420.1000349>.

BORDINI, Carlos Alberto *et al.* Recommendations for the treatment of migraine attacks. **A Brazilian Consensus: Arq Neuropsiquiatr**, Minas Gerais, v. 3, n. 74, p.262-271, nov. 2016.

BORGDORFF, Piet; TANGELDER, Geert Jan. Migraine: Possible Role of Shear-Induced Platelet Aggregation With Serotonin Release. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, [s.l.], v. 52, n. 8, p.1298-1318, 8 maio 2012. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4610.2012.02162.x>.

BRAZ, Marici; BARROS FILHO, Antonio A.; BARROS, Marilisa B. A.. Saúde dos adolescentes: um estudo de base populacional em Campinas, São Paulo, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, [s.l.], v. 29, n. 9, p.1877-1888, set. 2013. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311x00169712>.

BRENNAN, K. C. *et al.* Casein Kinase I Mutations in Familial Migraine and Advanced Sleep Phase. **Science Translational Medicine**, [s.l.], v. 5, n. 183, p.1-25, 1 maio 2013. American Association for the Advancement of Science (AAAS). <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.3005784>.

BURSTEIN, R.; NOSEDA, R.; BORSOOK, D.. Migraine: Multiple Processes, Complex Pathophysiology. **Journal Of Neuroscience**, [s.l.], v. 35, n. 17, p.6619-6629, 29 abr. 2015. Society for Neuroscience. <http://dx.doi.org/10.1523/jneurosci.0373-15.2015>.

CAPUANO, Alessandro *et al.* Proinflammatory-Activated Trigeminal Satellite Cells Promote Neuronal Sensitization: Relevance for Migraine Pathology. **Molecular Pain**, [s.l.], v. 5, p.1744-8069, jan. 2009. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1186/1744-8069-5-43>.

CAVALCANTE, José Wilson S. *et al.* Influência da cafeína no comportamento da pressão arterial e da agregação plaquetária. **Arquivo Brasileiro Cardiol**, Manaus, v. 75, n. 2, p.97-101, set. 2000. Disponível em: <http://publicacoes.cardiol.br/abc/2000/7502/75020002.pdf>. Acesso em: 15 ago. 2019.

CHANG, Chu-ting; JIANG, Bo-yang; CHEN, Chih-cheng. Ion Channels Involved in Substance P-Mediated Nociception and Antinociception. **International Journal Of Molecular Sciences**, [s.l.], v. 20, n. 7, p.1596-1604, 30 mar. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms20071596>.

CHARLES, Andrew. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. **Lancet Neurol**, Los Angeles, v. 2, n. 2, p.1-9, 08 dez. 2017.

CHARLES, Andrew C.; BACA, Serapio M.. Depressão cortical e enxaqueca. **Nature Reviews Neurology**, [s.l.], v. 9, n. 1, p.637-644, 2013.

CHIN, J. H.; VORA, N.. The global burden of neurologic diseases. **Neurology**, [s.l.], v. 83, n. 4, p.349-351, 21 jul. 2014. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.0000000000000610>.

COLLOCA, Luana *et al.* Neuropathic pain. **Nature Reviews Disease Primers**, [s.l.], v. 3, n. 1, p.1-20, 16 fev. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2017.2>.

CORREIA, Luciana Leonetti; LINHARES, Maria Beatriz Martins. Enxaqueca e Estresse em Mulheres no Contexto da Atenção Primária. **Psicologia:: Teoria e Pesquisa**, Brasília, v. 30, n. 2, p.145-152, abr. 2014.

CUI, Yilong; KATAOKA, Yosky; WATANABE, Yasuyoshi. Role of cortical spreading depression in the pathophysiology of migraine. **Neuroscience Bulletin**, [s.l.], v. 30, n. 5, p.812-822, 28 set. 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12264-014-1471-y>.

CUTRER, F. Michael; CHARLES, Andrew. The Neurogenic Basis of Migraine. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, [s.l.], v. 48, n. 9, p.1411-1414, out. 2008. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4610.2008.01277.x>.

DALKARA, Turgay; NOZARI, Ala; A MOSKOWITZ, Michael. Migraine aura pathophysiology: the role of blood vessels and microembolisation. **The Lancet Neurology**, [s.l.], v. 9, n. 3, p.309-317, mar. 2010. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(09\)70358-8](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(09)70358-8).

DEEN, Marie *et al.* Blocking CGRP in migraine patients – a review of pros and cons. **The Journal Of Headache And Pain**, [s.l.], v. 18, n. 1, p.1-9, 25 set. 2017. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/s10194-017-0807-1>.

DELLAROZA, Mara Solange Gomes *et al.* CARACTERIZAÇÃO DA DOR CRÔNICA E MÉTODOS ANALGÉSICOS UTILIZADOS POR IDOSOS DA COMUNIDADE. **Rev Assoc Med Bras**, Londrina, v. 1, n. 54, p.36-41, 2008.

DO, Thien Phu; GUO, Song; ASHINA, Messoud. Therapeutic novelties in migraine: new drugs, new hope?. **The Journal Of Headache And Pain**, [s.l.], v. 20, n. 1, p.1-13, 17 abr. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s10194-019-0974-3>.

DODICK, David W.. A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, [s.l.], v. 58, p.4-16, 26 abr. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/head.13300>.

DONATO, Ilaria di *et al.* Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) as a model of small vessel disease: update on clinical, diagnostic, and management aspects. **Bmc Medicine**, [s.l.], v. 15, n. 1, p.1-12, 24 fev. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-017-0778-8>.

DONG, Xiaomeng *et al.* Role of phosphorylated extracellular signal-regulated kinase, calcitonin gene-related peptide and cyclooxygenase-2 in experimental rat models of migraine. **Molecular Medicine Reports**, [s.l.], v. 12, n. 2, p.1803-1809, 15 abr. 2015. Spandidos Publications. <http://dx.doi.org/10.3892/mmr.2015.3616>.

DURHAM, Paul L.. Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) and Migraine. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, [s.l.], v. 46, n. 1, p.3-8, jun. 2006. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00483.x>.

EDVINSSON, Lars *et al.* CGRP as the target of new migraine therapies — successful translation from bench to clinic. **Nature Reviews Neurology**, [s.l.], v. 14, n. 6, p.338-350, 24 abr. 2018. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/s41582-018-0003-1>.

EDVINSSON, Lars. The CGRP Pathway in Migraine as a Viable Target for Therapies. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, [s.l.], v. 58, p.33-47, 26 abr. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/head.13305>.

EDVINSSON, L; GOADSBY, Pj. Neuropeptides in the Cerebral Circulation: Relevance to Headache. **Cephalalgia**, [s.l.], v. 15, n. 4, p.272-276, ago. 1995. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1468-2982.1995.1504272.x>.

ELRINGTON, Giles. Migraine: DIAGNOSIS AND MANAGEMENT. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, Londres, v. 2, n. 72, p.10-15, abr. 2002.

ERDENER, S e; DALKARA, T. Modelling headache and migraine and its pharmacological manipulation. **British Journal Of Pharmacology**, [s.l.], v. 171, n. 20, p.4575-4594, 1 jul. 2014. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/bph.12651>.

FELIPE, M. R. *et al.* Influence of food and nutrition and the use of the herbal medicine on the prophylaxis and symptomatic treatment of migraine – a review. **Nutrire: rev. Soc. Bras. Alim. Nutr. J. Brazilian Soc. Food Nutr.**, São Paulo, SP, v. 35, n. 2, p. 165-179, ago. 2010.

FERRARI, Michel D *et al.* Migraine pathophysiology: lessons from mouse models and human genetics. **The Lancet Neurology**, [s.l.], v. 14, n. 1, p.65-80, jan. 2015. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(14\)70220-0](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(14)70220-0).

FREYNHAGEN, Rainer *et al.* Current understanding of the mixed pain concept: a brief narrative review. **Current Medical Research And Opinion**, [s.l.], v. 35, n. 6, p.1011-1018, 3 jan. 2019. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/03007995.2018.1552042>.

FUMAL, Arnaud; SCHOENEN, Jean. Current migraine management: patient acceptability and future approaches. **Neuropsychiatric Disease And Treatment**, Liege, v. 6, n. 4, p.1043-1057, 2008.

FUSAYASU, Emi *et al.* Increased plasma substance P and CGRP levels, and high ACE activity in migraineurs during headache-free periods. **Pain**, [s.l.], v. 128, n. 3, p.209-214, abr. 2007. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2006.09.017>.

GALEGO, José Carlos Busto *et al.* CHRONIC DAILY HEADACHE: Stress and impact on the quality of life. **Arq Neuropsiquiatr**, [s.l.], v. 1, n. 64, p.1126-1129, jan. 2007.

GEPPETTI, Pierangelo *et al.* Antidromic vasodilatation and the migraine mechanism. **The Journal Of Headache And Pain**, [s.l.], v. 13, n. 2, p.103-111, 27 dez. 2011. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10194-011-0408-3>.

GHERPELLI, José Luiz Dias. Tratamento das cefaléias. **Jornal de Pediatria**, [s.l.], v. 78, p.3-8, 2002.

GHATTA, S.; NIMMAGADDA, D.. Calcitonin gene-related peptide: Understanding its role. **Indian J Pharmacol**, [s.l.], v. 36, n. 5, p.277-283, out. 2004.

GIFFIN, N.j. *et al.* Premonitory symptoms in migraine: An electronic diary study. **Neurology**, [s.l.], v. 60, n. 6, p.935-940, 25 mar. 2003. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000052998.58526.a9>.

GIFFIN, Nicola J. *et al.* The migraine postdrome. **Neurology**, [s.l.], v. 87, n. 3, p.309-313, 22 jun. 2016. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.0000000000002789>.

GOADSBY, Peter J. Pathophysiology of migraine. **Annals of Indian Academy Of Neurology**, [s.l.], v. 15, n. 5, p.15-22, 2012. Medknow. <http://dx.doi.org/10.4103/0972-2327.99993>.

GOADSBY, Peter J. *et al.* Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. **Physiological Reviews**, [s.l.], v. 97, n. 2, p.553-622, abr. 2017. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00034.2015>.

GOADSBY, P. J.; EDVINSSON, L.; EKMAN, R.. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. **Annals of Neurology**, [s.l.], v. 28, n. 2, p.183-187, ago. 1990. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.410280213>.

GOADSBY, Peter J.; HOLLAND, Philip R.. Migraine Therapy: Current Approaches and New Horizons. **Neurotherapeutics**, [s.l.], v. 15, n. 2, p.271-273, abr. 2018. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s13311-018-0626-3>.

GOADSBY, Peter J.; LIPTON, Richard B.; FERRARI, Michel D.. Migraine — Current Understanding and Treatment. **New England Journal of Medicine**, [s.l.], v. 346, n. 4, p.257-270, 24 jan. 2002. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmra010917>.

GRAHAM, J. R.; WOLFF, H.G.. MECHANISM OF MIGRAINE HEADACHE AND ACTION OF ERGOTAMINE TARTRATE. **Archives of Neurology and Psychiatry**, [s.l.], v. 39, n. 4, p.737-763, 1 abr. 1938. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/archneurpsyc.1938.02270040093005>.

GRANELLA, Franco *et al.* Migraine Without Aura and Reproductive Life Events: A Clinical Epidemiological Study in 1300 Women. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, [s.l.], v. 33, n. 7, p.385-389, ago. 1993. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4610.1993.hed3307385.x>.

GUIMARÃES, Joana; AZEVEDO, Elsa. Causas Genéticas de Acidente Vascular Cerebral Isquêmico. **Arquimed**, Porto, v. 24, n. 1, p.23-28, 2010.

GUPTA, Vinod Kumar. Pathophysiology of migraine: an increasingly complex narrative to 2020. **Future Neurology**, [s.l.], v. 14, n. 2, p.1-6, maio 2019. Future Medicine Ltd. <http://dx.doi.org/10.2217/fnl-2019-0003>.

HAANES, Kristian Agmund; EDVINSSON, Lars. Pathophysiological Mechanisms in Migraine and the Identification of New Therapeutic Targets. **Cns Drugs**, [s.l.], v. 33, n. 6, p.525-537, 15 abr. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s40263-019-00630-6>.

HADJIKHANI, N. *et al.* Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [s.l.], v. 98, n. 8, p.4687-4692, 3 abr. 2001. Proceedings of the National Academy of Sciences. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.071582498>.

HAN, Lin *et al.* CGRP monoclonal antibody for preventive treatment of chronic migraine: An update of meta-analysis. **Brain and Behavior**, [s.l.], v. 9, n. 2, p.1-6, 18 jan. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/brb3.1215>.

HANSEN, Jakob Møller. Familial hemiplegic migraine: An experimental genetic headache model. **Dan Med Bull** 2010, [s.l.], v. 57, n. 9, p.1-22, 2010.

- HASHIZUME, Masahiro *et al.* Stress and psychological factors before a migraine attack: A time-based analysis. **Biopsychosocial Medicine**, [s.l.], v. 2, n. 1, p.1-6, 18 set. 2008. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/1751-0759-2-14>.
- HO, Tony W.; EDVINSSON, Lars; GOADSBY, Peter J. CGRP and its receptors provide new insights into migraine pathophysiology. **Nature Reviews Neurology**, [s.l.], v. 6, n. 10, p.573-582, 7 set. 2010. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2010.127>.
- HOFFMANN, Jan; CHARLES, Andrew. Glutamate and Its Receptors as Therapeutic Targets for Migraine. **Neurotherapeutics**, [s.l.], v. 15, n. 2, p.361-370, 5 mar. 2018. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s13311-018-0616-5>.
- HOFFMANN, Jan; RECOBER, Ana. Migraine and Triggers: Post Hoc Ergo Propter Hoc. **Current Pain and Headache Reports**, [s.l.], v. 17, n. 10, p.1-11, 1 set. 2013. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s11916-013-0370-7>.
- HOLLAND, Philip R.; BARLOESE, Mads; FAHRENKRUG, Jan. PACAP in hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythm: importance for headache. **The Journal of Headache and Pain**, [s.l.], v. 19, n. 1, p.1-8, 5 mar. 2018. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/s10194-018-0844-4>.
- IRMAK, Duygu Koyuncu; KILINC, Erkan; TORE, Fatma. Shared Fate of Meningeal Mast Cells and Sensory Neurons in Migraine. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, [s.l.], v. 13, p.1-10, 5 abr. 2019. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fncel.2019.00136>.
- IYENGAR, Smriti; OSSIPOV, Michael H.; JOHNSON, Kirk W. The role of calcitonin gene-related peptide in peripheral and central pain mechanisms including migraine. **Pain**, [s.l.], v. 158, n. 4, p.543-559, abr. 2017. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000831>.
- JANG, M-u *et al.* Plasma and saliva levels of nerve growth factor and neuropeptides in chronic migraine patients. **Oral Diseases**, [s.l.], v. 17, n. 2, p.187-193, 23 jul. 2010. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1601-0825.2010.01717.x>.
- KALIL-GASPAR, Pedro *et al.* Neuropeptídeos na pele. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, [s.l.], v. 78, n. 4, p.483-498, ago. 2003. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0365-05962003000400010>.
- KATSARAVA, Z *et al.* Chronic migraine: Classification and comparisons. **Cephalalgia**, [s.l.], v. 31, n. 5, p.520-529, 10 jan. 2011. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0333102410383590>.
- KHAIRMODE, Divya V *et al.* MIGRAINE IS NOT JUST A HEADACHE. **Pharma Science Monitor: AN INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES**, [s.l.], v. 1, n. 9, p.28-42, jan. 2018.
- KRUUSE, C. *et al.* Migraine can be induced by sildenafil without changes in middle cerebral artery diameter. **Brain**, [s.l.], v. 126, n. 1, p.241-247, 1 jan. 2003. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awg009>.

KRYMCHANTOWSKI, Abouch V.; KRYMCHANTOWSKI, Ana Gabriela Ferreira; JEVOUX, Carla da Cunha. Migraine treatment: the doors for the future are open, but with caution and prudence. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, [s.l.], v. 77, n. 2, p.115-121, fev. 2019. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0004-282x20190004>.

KUMAR, K. Hanoch; ELAVARASI, P.. Definition of pain and classification of pain disorders. **Journal of Advanced Clinical & Research Insights**, [s.l.], v. 3, p.87-90, 2016. Incessant Nature Science Publishers Pvt Ltd.. <http://dx.doi.org/10.15713/ins.jcri.112>.

LAMBERT, Geoffrey A.; ZAGAMI, Alessandro S.. The Mode of Action of Migraine Triggers: A Hypothesis. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, [s.l.], v. 49, n. 2, p.253-275, fev. 2009. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4610.2008.01230.x>.

LAMBRU, Giorgio *et al.* Emerging drugs for migraine treatment: an update. **Expert Opinion on Emerging Drugs**, [s.l.], v. 23, n. 4, p.301-318, 2 out. 2018. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/14728214.2018.1552939>.

LASSEN, L. H. *et al.* Cgrp May Play A Causative Role in Migraine. **Cephalalgia**, [s.l.], v. 22, n. 1, p.54-61, fev. 2002. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1468-2982.2002.00310.x>.

LEÃO, Aristides A. P. SPREADING DEPRESSION OF ACTIVITY IN THE CEREBRAL CORTEX. **Journal of Neurophysiology**, [s.l.], v. 7, n. 6, p.359-390, nov. 1944. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/jn.1944.7.6.359>.

LEE, Jee-young; KIM, Manho. Current Issues in Migraine Genetics. **Journal of Clinical Neurology**, [s.l.], v. 1, n. 1, p.8-13, 2005. Korean Neurological Association (KAMJE). <http://dx.doi.org/10.3988/jcn.2005.1.1.8>.

LEVY, Dan; BURSTEIN, Rami. The vascular theory of migraine: Leave It or Love It?. **Annals of Neurology**, [s.l.], v. 69, n. 4, p.600-601, abr. 2011. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.22422>.

LIPP, Marilda E. N. e MALAGRIS, Lúcia E. N. O stress emocional e seu tratamento. In: Rangé, **Bernard Psicoterapias cognitivo-comportamentais**, Artmed, São Paulo, 2001

LIPPI, Giuseppe; MATTIUZZI, Camilla. Cortisol and migraine. A systematic literature review. **Agri - The Journal Of The Turkish Society Of Algology**, [s.l.], p.95-99, jul. 2017. Kare Publishing. <http://dx.doi.org/10.5505/agri.2017.25348>.

LIPTON, Richard B. *et al.* Caffeine in the management of patients with headache. **The Journal of Headache and Pain**, [s.l.], v. 18, n. 1, p.1-11, 24 out. 2017. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/s10194-017-0806-2>.

LIPTON, Richard B. *et al.* Prevalence and Burden of Migraine in the United States: Data from the American Migraine Study II. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, [s.l.], v. 41, n. 7, p.646-657, 12 jul. 2001. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1526-4610.2001.041007646.x>.

LIPTON, Richard B.; BIGAL, Marcelo E. The epidemiology of migraine. **The American Journal Of Medicine Supplements**, [s.l.], v. 118, p.3-10, mar. 2005. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.01.014>.

MALHOTRA, Rakesh. Understanding migraine: Potential role of neurogenic inflammation. **Annals of Indian Academy Of Neurology**, [s.l.], v. 19, n. 2, p.175-182, 2016. Medknow. <http://dx.doi.org/10.4103/0972-2327.182302>.

MALVEIRA, Luiz Carlos. **MIGRÂNEA OU ENXAQUECA**. 2011. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Atenção Básica em Saúde da Família) - Universidade Federal de Minas Gerais, Uberaba, 2011.

MAMINDLA, Poojitha *et al.* A Review on Migraine. **Acta Scientific Pharmaceutical Sciences**. [s.l.], p. 29-42. dez. 2018.

MARTELLETTI, Paolo *et al.* My Migraine Voice survey: a global study of disease burden among individuals with migraine for whom preventive treatments have failed. **The Journal Of Headache And Pain**, [s.l.], v. 19, n. 1, p.1-10, 27 nov. 2018. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/s10194-018-0946-z>.

MARTINS, Isabel Pavão; SOUSA, Livia; MONTEIRO, J M Pereira. Enxaqueca crônica, refratária e cefaleias por uso excessivo de medicamentos: Revisão clínica e terapêutica. **Sinapse**, [s.l.], v. 18, n. 2, p.66-77, nov. 2018.

MASON, Bianca N.; RUSSO, Andrew F.. Vascular Contributions to Migraine: Time to Revisit?. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, [s.l.], v. 12, p.1-10, 3 ago. 2018. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fncel.2018.00233>.

MILLICHAP, J.gordon; YEE, Michelle M. The diet factor in pediatric and adolescent migraine. **Pediatric Neurology**, [s.l.], v. 28, n. 1, p.9-15, jan. 2003. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0887-8994\(02\)00466-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0887-8994(02)00466-6).

MIRANDA, Carla Ceres Villas; SEDA JUNIOR, Lauro de Franco; PELLOSO, Lia Rachel Chaves do Amaral. New physiological classification of pains: current concept of neuropathic pain. **Revista Dor**, [s.l.], v. 17, p.72-74, 2016. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.5935/1806-0013.20160037>.

MITSIKOSTAS, Dimos D.. Mediator and their receptors involved in neurogenic inflammation. In: SPIERINGS, Egilius L. H.; RÍO, Margarita Sánchez del (Ed.). **Migraine: A Neuroinflammatory Disease?**. 1ed. Berlim., 2002. p. 91-114.

MOSKOWITZ, Michaela. *et al.* NEUROTRANSMITTERS AND THE FIFTH CRANIAL NERVE: IS THERE A RELATION TO THE HEADACHE PHASE OF MIGRAINE?. **The Lancet**, [s.l.], v. 314, n. 8148, p.883-885, out. 1979. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(79\)92692-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(79)92692-8).

NAZARI, Fatemeh; EGHBALI, Maryam. Migraine and its relationship with dietary habits in women. **Iran J Nurs Midwifery Res**, [s.l.], v. 1, n. 17, p.65-71, fev. 2012.

NERI, I. *et al.* Characteristics of headache at menopause: A clinico-epidemiologic study. **Maturitas**, [s.l.], v. 17, n. 1, p.31-37, jul. 1993. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0378-5122\(93\)90121-w](http://dx.doi.org/10.1016/0378-5122(93)90121-w).

NILSEN, Kristin Watson. **The Molecular Mechanism of Migraine**. 2011. 61 f. Tese (Graduação) - Curso de Biologia, Brigham Young University, Provo, 2011.

NOSEDA, Rodrigo; BURSTEIN, Rami. Migraine pathophysiology: Anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. **Pain**, [s.l.], v. 154, p.44-53, dez. 2013. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2013.07.021>.

OLDMAN, Anna D. *et al.* Pharmacological treatments for acute migraine: quantitative systematic review. **Pain**, [s.l.], v. 97, n. 3, p.247-257, jun. 2002. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). [http://dx.doi.org/10.1016/s0304-3959\(02\)00024-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0304-3959(02)00024-6).

OLESEN, Jes *et al.* Timing and topography of cerebral blood flow, aura, and headache during migraine attacks. **Annals of Neurology**, [s.l.], v. 28, n. 6, p.791-798, dez. 1990. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.410280610>.

OLESEN, Jes *et al.* Origin of pain in migraine: evidence for peripheral sensitisation. **The Lancet Neurology**, [s.l.], v. 8, n. 7, p.679-690, jul. 2009. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(09\)70090-0](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(09)70090-0).

OLIVEIRA, Margarida Martins. **Factores alimentares e nutricionais implicados na fisiopatologia da Enxaqueca**. 2008. 67 f. Tese (Doutorado) - Curso de Nutrição, Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação - Universidade de Porto, Porto, 2008. Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org/4f41/9587b64f86a203e85ae942388885b7b62d56.pdf>. Acesso em: 02 jul. 2019.

ONG, Jonathan Jia Yuan; FELICE, Milena de. Migraine Treatment: Current Acute Medications and Their Potential Mechanisms of Action. **Neurotherapeutics**, [s.l.], v. 15, n. 2, p.274-290, 12 dez. 2017. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s13311-017-0592-1>.

PANCONESI, Alessandro. Serotonin and migraine: a reconsideration of the central theory. **The Journal of Headache and Pain**, [s.l.], v. 9, n. 5, p.267-276, 31 jul. 2008. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s10194-008-0058-2>.

PEIXOTO, Maria João Canavez. **GENÉTICA DA ENXAQUECA**. 2011. 35 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto, 2011.

PELLACANI, Simona *et al.* The Revolution in Migraine Genetics: From Aching Channels Disorders to a Next-Generation Medicine. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, [s.l.], v. 10, p.1-9, 13 jun. 2016. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fncel.2016.00156>.

PERFETTO, Eleanor M. *et al.* An Economic Evaluation of Triptan Products for Migraine. **Value In Health**, [s.l.], v. 8, n. 6, p.647-655, nov. 2005. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2005.00056.x>.

PETERS, Golden L. Migraine Overview and Summary of Current and Emerging Treatment Options. **The American Journal of Managed Care**, [s.l.], v. 25, n. 2, p.23-34, jan. 2019.

PETERSEN, Kenneth A. *et al.* BIBN4096BS Antagonizes Human α -calcitonin Gene Related Peptide–induced Headache and Extracerebral Artery Dilatation. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, [s.l.], v. 77, n. 3, p.202-213, mar. 2005. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clpt.2004.10.001>.

PIETROBON, Daniela; MOSKOWITZ, Michael A. Pathophysiology of Migraine. **Annual Review of Physiology**, [s.l.], v. 75, n. 1, p.365-391, 10 fev. 2013. Annual Reviews. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-physiol-030212-183717>.

PIETROBON, Daniela; STRIESSNIG, Jörg. Neurobiology of migraine. **Nature Reviews Neuroscience**, [s.l.], v. 4, n. 5, p.386-398, maio 2003. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/nrn1102>.

PLEUVRY, Barbara J. Receptors, agonists and antagonists. **Anaesthesia & Intensive Care Medicine**, [s.l.], v. 5, n. 10, p.350-352, out. 2004. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1383/anes.5.10.350.52312>.

POMES, Leda Marina *et al.* Optimising migraine treatment: from drug-drug interactions to personalized medicine. **The Journal of Headache and Pain**, [s.l.], v. 20, n. 1, p.1-12, 17 maio 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s10194-019-1010-3>.

PUBCHEM. **Ergotamine**. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ergotamine>. Acesso em: 20 jul. 2019.

PUBCHEM. **Sumatriptan**. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sumatriptan#section=Structures>. Acesso em: 20 jul. 2019.

PULEDDA, Francesca; SHIELDS, Kevin. Non-Pharmacological Approaches for Migraine. **Neurotherapeutics**, [s.l.], v. 15, n. 2, p.336-345, abr. 2018. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s13311-018-0623-6>.

RADDANT, Ann C.; RUSSO, Andrew F. Calcitonin gene-related peptide in migraine: intersection of peripheral inflammation and central modulation. **Expert Reviews in Molecular Medicine**, [s.l.], v. 13, p.1-23, nov. 2011. Cambridge University Press (CUP). <http://dx.doi.org/10.1017/s1462399411002067>.

RAMACHANDRAN, Roshni. Neurogenic inflammation and its role in migraine. **Seminars in Immunopathology**, [s.l.], v. 40, n. 3, p.301-314, 22 mar. 2018. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s00281-018-0676-y>.

RAMOS, Paula de Siqueira *et al.* Associação de sintomas depressivos e ansiosos com gravidade da migrânea. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, [s.l.], v. 64, n. 2, p.93-99, jun. 2015. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0047-20850000000063>.

RIZZOLI, Paul; MULLALLY, William J. Headache. **The American Journal of Medicine**, [s.l.], v. 131, n. 1, p.17-24, jan. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.09.005>.

ROBERTSON, William C. **Migraine in Children**. 2018. Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/1179268-overview#a4>. Acesso em: 13 maio 2019.

ROMERO-REYES, Marcela; AKERMAN, Simon. Update on Animal Models of Migraine. **Current Pain And Headache Reports**, [s.l.], v. 18, n. 11, p.1-12, 27 set. 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11916-014-0462-z>.

RUSSELL, F. A. *et al.* Calcitonin Gene-Related Peptide: Physiology and Pathophysiology. **Physiological Reviews**, [s.l.], v. 94, n. 4, p.1099-1142, out. 2014. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00034.2013>.

RUSSELL, Michael Bjørn; DUCROS, Anne. Sporadic and familial hemiplegic migraine: pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis, and management. **The Lancet Neurology**, [s.l.], v. 10, n. 5, p.457-470, maio 2011. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(11\)70048-5](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(11)70048-5).

SACCO, Simona *et al.* European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. **The Journal of Headache and Pain**, [s.l.], v. 20, n. 1, p.1-33, 16 jan. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s10194-018-0955-y>.

SCHESTATSKY, Pedro. DEFINIÇÃO, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA DOR NEUROPÁTICA. **Rev Hcpa**, [s.l.], v. 3, n. 28, p.177-187, mar. 2008.

SCHOONMAN, G. G. *et al.* Migraine headache is not associated with cerebral or meningeal vasodilatation—a 3T magnetic resonance angiography study. **Brain**, [s.l.], v. 131, n. 8, p.2192-2200, 23 maio 2008. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awn094>.

SHEVEL, Elliot. The Extracranial Vascular Theory of Migraine-A Great Story Confirmed by the Facts. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, [s.l.], v. 51, n. 3, p.409-417, 25 fev. 2011. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4610.2011.01844.x>.

SILBERSTEIN, S. D.. Migraine Pathophysiology and its Clinical Implications. **Cephalalgia**, [s.l.], v. 24, n. 2, p.2-7, nov. 2004. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-2982.2004.00892.x>.

SILBERSTEIN, Stephen D.; DODICK, David W. Migraine Genetics: Part II. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, [s.l.], v. 53, n. 8, p.1218-1229, 6 ago. 2013. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/head.12169>.

SILBERSTEIN, Stephen D; STIRPE, Jessica C. COX inhibitors for the treatment of migraine. **Expert Opinion On Pharmacotherapy**, [s.l.], v. 15, n. 13, p.1863-1874, 10 jul. 2014. Informa Healthcare. <http://dx.doi.org/10.1517/14656566.2014.937704>.

SBCe, SOCIEDADE BRASILEIRA DE CEFALÉIAS - Subcomitê de Classificação das Cefaléias da Sociedade Internacional de Cefaléia. Classificação Internacional das Cefaléias. 2. Ed. São Paulo: [s.n.], 2006.

SICe, SOCIEDADE INTERNACIONAL DE CEFALÉIAS. Classificação Internacional de Cefaleias. 3. ed. Lisboa: Sociedade Internacional de Cefaleias, 2014.

SPECIALI, José Geraldo. CLASSIFICAÇÃO DAS CEFALÉIAS. **Medicina Ribeirão Preto**, Ribeirão Preto, v. 1, n. 30, p.421-427, dez. 1997.

SPECIALI, Jose Geraldo; FLEMING, Norma Regina Pereira; FORTINI, Ida. Primary headaches: dysfunctional pains. **Revista Dor**, [s.l.], v. 17, p.72-74, 2016. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.5935/1806-0013.20160053>.

SPRENGER, Till; VIANA, M.; TASSORELLI, C. Current Prophylactic Medications for Migraine and Their Potential Mechanisms of Action. **Neurotherapeutics**, [s.l.], v. 15, n. 2, p.313-323, abr. 2018. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s13311-018-0621-8>.

STEEDS, Charlotte E. The anatomy and physiology of pain. **Surgery (oxford)**, [s.l.], v. 34, n. 2, p.55-59, fev. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mpsur.2015.11.005>.

STEFANE, Thais *et al.* Influência de tratamentos para enxaqueca na qualidade de vida: revisão integrativa de literatura: revisão integrativa de literatura. **Rev Bras Enferm**, Brasília, v. 2, n. 65, p.356-360, abr. 2012.

STEINER, Tj *et al.* The Prevalence and Disability Burden of Adult Migraine in England and their Relationships to Age, Gender and Ethnicity. **Cephalalgia**, [s.l.], v. 23, n. 7, p.519-527, set. 2003. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1468-2982.2003.00568.x>.

STEWART, W. F. *et al.* Prevalence of migraine headache in the United States: Relation to age, income, race, and other sociodemographic factors. **Jama**, S. L., v. 1, n. 267, p.64-69, jan. 1992.

SUN-EDELSTEIN, Christina; MAUSKOP, Alexander. Foods and Supplements in the Management of Migraine Headaches. **The Clinical Journal of Pain**, [s.l.], v. 25, n. 5, p.446-452, jun. 2009. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/ajp.0b013e31819a6f65>.

SUVAS, Susmit. Role of Substance P Neuropeptide in Inflammation, Wound Healing, and Tissue Homeostasis. **The Journal of Immunology**, [s.l.], v. 199, n. 5, p.1543-1552, 21 ago. 2017. The American Association of Immunologists. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1601751>.

TAJTI, János *et al.* Migraine and neuropeptides. **Neuropeptides**, [s.l.], v. 52, p.19-30, ago. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.npep.2015.03.006>.

TAKESHIMA, Takao; NAKASHIMA, Kenji. Genetics of Migraine Headache. **Jmaj**, [s.l.], v. 47, n. 3, p.140-145, mar. 2004.

TARDIOLO, Giuseppe; BRAMANTI, Placido; MAZZONI, Emanuela. Migraine: Experimental Models and Novel Therapeutic Approaches. **International Journal of Molecular Sciences**, [s.l.], v. 20, n. 12, p.1-20, 15 jun. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms20122932>.

TAVARES, Cristiane; SAKATA, Rioko Kimiko. Cafeína para o Tratamento de Dor. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, São Paulo, v. 3, n. 62, p.394-401, maio 2012. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rba/v62n3/v62n3a11.pdf>. Acesso em: 15 ago. 2019.

TFELT-HANSEN, P. *et al.* Ergotamine in the acute treatment of migraine: A review and European consensus. **Oxford University Press**, [s.l.], v. 123, p.9-18, jul. 2000.

TOLNER, Else A. *et al.* From migraine genes to mechanisms. **Pain**, [s.l.], v. 156, p.64-74, abr. 2015. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/01.j.pain.0000460346.00213.16>.

TROUVIN, Anne-priscille; PERROT, Serge. New concepts of pain. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, [s.l.], p.1-10, maio 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2019.04.007>.

TSO, Amy R.; GOADSBY, Peter J. Anti-CGRP Monoclonal Antibodies: the Next Era of Migraine Prevention?. **Current Treatment Options In Neurology**, [s.l.], v. 19, n. 8, p.1-11, 27 jun. 2017. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s11940-017-0463-4>.

TURNER, R.; VINK, R.. Inhibition of neurogenic inflammation as a novel treatment for ischemic stroke. **Drug News & Perspectives**, [s.l.], v. 20, n. 4, p.221-241, 2007. Prous Science. <http://dx.doi.org/10.1358/dnp.2007.20.4.1103527>.

VARMA, Adithya *et al.* Central and peripheral processes in headache. **Current Opinion In Supportive And Palliative Care**, [s.l.], p.1-6, fev. 2018. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/spc.0000000000000336>.

VIDAL, Thaís Jeronimo; FIGUEIREDO, Tatiana Aragão; PEPE, Vera Lúcia Edais. O mercado brasileiro de anticorpos monoclonais utilizados para o tratamento de câncer. **Cadernos de Saúde Pública**, [s.l.], v. 34, n. 12, p.1-14, 29 nov. 2018. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311x00010918>.

VINCENT, Maurice B.. Fisiopatologia da enxaqueca. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, [s.l.], v. 56, n. 4, p.841-851, dez. 1998. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-282x1998000500024>.

VINK, Robert; THORNTON, Emma. Substance P and its tachykinin NK1 receptor: a novel neuroprotective target for Parkinson's disease. **Neural Regeneration Research**, [s.l.], v. 10, n. 9, p.1403-1406, 2015. Medknow. <http://dx.doi.org/10.4103/1673-5374.165505>.

VISSER, Eric J.; DAVIES, Stephanie. What is Pain? I: Terms, Definitions, Classification and Basic Concepts. **Australian Anaesthesia**, [s.l.], p.29-33, 2009.

VUKOVIĆ, Vlasta *et al.* Migraine: PATHOPHYSIOLOGY OF PAIN. **Medical Sciences**, [s.l.], v. 2, n. 33, p.33-41, 16 set. 2009.

WANNMACHER, Lenita; FERREIRA, Maria Beatriz Cardoso. Enxaqueca: mal antigo com roupagem nova. **Uso Racional de Medicamentos**, Brasília, v. 1, n. 8, p.1-6, jul. 2004.

WARD, Thomas N.. Migraine Diagnosis and Pathophysiology. **Continuum Lifelong Learning Neurol**, [s.l.], v. 4, n. 18, p.753-763, ago. 2012.

WATSON, Kristin Dawn. **The Molecular Mechanism of Migraine**. 2011. 61 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciência, Universidade Brigham Young, Provo, 2011.

WILLIAMSON, Dj *et al.* Intravital Microscope Studies on the Effects of Neurokinin Agonists and Calcitonin Gene-Related Peptide on Dural Vessel Diameter in the Anaesthetized Rat. **Cephalalgia**, [s.l.], v. 17, n. 4, p.518-524, jun. 1997. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1468-2982.1997.1704518.x>.

WILLIAMSON, David J.; HARGREAVES, Richard J.. Neurogenic inflammation in the context of migraine. **Microscopy Research And Technique**, [s.l.], v. 53, n. 3, p.167-178, 2001. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jemt.1081>.

WOESSNER, James. Overview of Pain: Classification and Concepts. **Pain Management**, [s.l.], v. 3, n. 3, p.35-47, Jan. 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). (Org.). **Atlas: of headache disorders and resources in the world 2011**. 2011. Disponível em: https://www.who.int/mental_health/management/who_atlas_headache_disorders.pdf. Acesso em: 08 ago. 2011.

XAVIER, Michelle Katherine Andrade *et al.* Prevalência de cefaleia em adolescentes e associação com uso de computador e jogos eletrônicos. **Ciência & Saúde**

Coletiva, [s.l.], v. 20, n. 11, p.3477-3486, nov. 2015. FapUNIFESP (SciELO).
<http://dx.doi.org/10.1590/1413-812320152011.19272014>.

YAM, Mun *et al.* General Pathways of Pain Sensation and the Major Neurotransmitters Involved in Pain Regulation. **International Journal of Molecular Sciences**, [s.l.], v. 19, n. 8, p.2164-2187, 24 jul. 2018. MDPI AG.
<http://dx.doi.org/10.3390/ijms19082164>.

YEH, Wei Z.; BLIZZARD, Leigh; TAYLOR, Bruce V.. What is the actual prevalence of migraine? **Brain And Behavior**, [s.l.], v. 8, n. 6, p.1-6, 2 maio 2018. Wiley.
<http://dx.doi.org/10.1002/brb3.950>.

ZAGAMI, A.s.; GOADSBY, P.j.; EDVINSSON, L.. Stimulation of the superior sagittal sinus in the cat causes release of vasoactive peptides. **Neuropeptides**, [s.l.], v. 16, n. 2, p.69-75, jun. 1990. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0143-4179\(90\)90114-e](http://dx.doi.org/10.1016/0143-4179(90)90114-e).

ZARGARAN, Arman *et al.* A review on the management of migraine in the Avicenna's Canon of Medicine. **Neurological Sciences**, [s.l.], v. 37, n. 3, p.471-478, 9 fev. 2016. Springer Science and Business Media LLC.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10072-016-2498-9>.

ZWETSLOOT, C P; CAEKEBEKE, J F; FERRARI, M D. Lack of asymmetry of middle cerebral artery blood velocity in unilateral migraine. **Stroke**, [s.l.], v. 24, n. 9, p.1335-1338, set. 1993. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).
<http://dx.doi.org/10.1161/01.str.24.9.1335>.