

TESE DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Universidade da Beira Interior
Faculdade de Ciências da Saúde

A enxaqueca de origem alimentar em indivíduos susceptíveis a monoaminas

Um estudo prévio para a pesquisa quantitativa de tiramina em algumas variedades portuguesas de queijo, vinho e chocolate

Edmundo Daniel Martins Dias, nº 15235

Orientador: Prof. Doutor Luís Bigotte de Almeida

Junho, 2008

Quod ali cibus est aliis fuit acre venenum

Lucretius *De Rerum Natura* IV. 637

Dedicatória

Aos meus Pais, por toda a minha vida e a possibilidade de poder alcançar mais uma etapa.

À Carla, pelo último quarto destes 24 anos, e por todo o apoio, persistência e encorajamento.

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Luís Bigotte de Almeida, pela proximidade e orientação desde Setembro na busca de mais conhecimento científico, com o objectivo último de dar algo de útil à nossa sociedade.

Ao Professor Doutor João Queiróz, por toda a ajuda na realização do projecto de investigação actual, com uma disponibilidade pessoal e material imprescindíveis para o mesmo.

Ao Professor Doutor Luís Passarinha, pelo acolhimento interessado e participativo, e pela motivação demonstrada desde o início, e que na ausência dos ensinamentos e acompanhamento demonstrados a realização de todo este processo estaria comprometida.

Ao Professor Doutor Miguel Castelo Branco, pelo exemplo de dedicação e profissionalismo, e pelos conhecimentos transmitidos desde o início desta nova etapa, na busca da verdadeira 'arte da medicina', assim como pela sensibilidade demonstrada para com as exigências do trabalho laboratorial.

A todos os tutores, professores, técnicos, colegas e funcionários que comigo se cruzaram e que, de uma forma mais ou menos activa, possibilitaram o desenvolvimento de atitudes e aptidões, não só profissionais, mas também, e mais importantes, pessoais e sociais no crescimento da minha pessoa.

Índice

Dedicatória	ii
Agradecimentos	iii
Índice	iv
Prefácio	vi
Introdução	1
A Enxaqueca	2
O efeito da dieta na enxaqueca	9
A enxaqueca desencadeada por tiramina.....	11
As bebidas alcoólicas e a enxaqueca	11
Os Neurotransmissores Monoaminérgicos	12
A tiramina.....	14
Objectivos	18
Metodologia.....	19
Capítulo 1	20
Enxaqueca alimentar.....	20
Capítulo 2.....	26

Mecanismos possivelmente responsáveis pelo envolvimento da tiramina na precipitação de crises de enxaqueca	26
Capítulo 3.....	33
Presença de tiramina nos alimentos	33
Capítulo 4.....	35
Mecanismos responsáveis pela presença de tiramina nos alimentos.....	35
Conclusão	37
Trabalho actual	40
Perspectivas futuras.....	40
Bibliografia.....	42

Prefácio

A investigação, a procura de mais conhecimento científico, as respostas às perguntas que se formulam na nossa mente a cada situação que vivemos, a cada passo, a cada respiração, sempre se tornou para mim evidente como o caminho a seguir, o rumo a dar a uma vida por forma a esta ter verdadeiro sentido.

Foi com esse aspecto em mente que, em 2002, com 18 anos, me estabeleci de armas e bagagens na Covilhã, preparado para mais uma etapa dessa procura incessante.

Pela Medicina, através do contacto com outros indivíduos, alguns deles doentes, outros com a doença ainda não manifesta mas nos quais poderá ser evitada, o meu gosto foi crescendo, a verdadeira 'arte-da-medicina' foi-se tornando cada vez mais clara a meus olhos.

A capacidade de poder ajudar um indivíduo concreto, numa situação concreta, será a maior recompensa que um profissional da Medicina pode ter, desde que a paixão pela vida se mantenha presente.

No entanto, a investigação, essa paixão nunca esmorece, tendo alguns contactos próximos durante estes seis anos e despertando ainda mais curiosidade, motivação, o querer saber, o querer procurar, o não desistir, o tentar, o voltar atrás para conseguir...descobrir.

A possibilidade de, mesmo na ausência de um indivíduo real frente a frente, se ter a sensação de contribuir para a sociedade, para uma qualidade de vida melhor, adequada à longevidade já atingida por nós, é também algo gratificante.

Nesse sentido, em Julho de 2007 estabeleço contacto com o meu orientador, Professor Luís Bigotte de Almeida, no sentido de iniciarmos durante o seguinte ano um projecto de investigação.

A recepção foi óptima, a orientação melhor, e o apoio constante e incondicional.

Mas, como dito previamente, a investigação é mesmo assim. Dificuldades houve em conseguir um local onde pudessem ser efectuadas as avaliações quantitativas essenciais à continuação do trabalho, sendo a única alternativa viável a implementação dos necessários métodos na nossa própria Faculdade.

A recepção pelo Professor João Queiróz e Professor Luís Passarinha foi óptima, tendo de imediato sido iniciados os processos necessários à prossecução do trabalho experimental proposto.

Num projecto de investigação é por vezes difícil estabelecer prazos, pois os imprevistos acontecem. E como tal aconteceram, não me permitindo apresentar nesta Dissertação os desejados resultados quantitativos.

No entanto, o espírito de pesquisa não desiste e o trabalho continua, este...não pode parar!

Introdução

A *cefaleia* é um sintoma álgico referido à extremidade cefálica, que pode ser uma manifestação de disfunção ou lesão do sistema nervoso. Constitui uma das manifestações mais frequentes na clínica médica e um dos principais motivos de consulta médica. No entanto, o facto de ser tão comum e em grande parte dos seus casos ter um curso autolimitado contribui significativamente para, muitas vezes, se manter fora do alcance médico. Esta é uma das razões que justificam a necessidade de recurso a estudos epidemiológicos de base populacional, como única forma de avaliar a verdadeira dimensão desta situação clínica e as suas implicações económicas e sociais (Monteiro 2005).

As cefaleias são classificadas, de acordo com a patogenia (Monteiro 2005), em:

- *Lesionais ou estruturais*, por vezes também designadas “orgânicas” e/ou “sintomáticas”;
- *Disfuncionais*, também apelidadas de “funcionais”, “primárias” ou “idiopáticas”.

É neste último grupo que se integra a cefaleia do tipo *enxaqueca*.

A ENXAQUECA

Este tipo específico de cefaleia afecta a humanidade desde há séculos, a crer nas descrições de crises existentes desde o segundo século a. C., por exemplo nas escrituras de Areteus de Cappadocia. A designação *enxaqueca* ou “*migraine*” na literatura francesa ou anglo-saxónica provém do grego antigo *hemikranos*, que significa “metade do crânio” (Bradley, Daroff, Fenichel e Jankovic 2004).

A enxaqueca é uma doença primária cerebral que resulta de uma perturbação neurovascular com dilatação dos vasos sanguíneos. É este mecanismo que provoca a dor e uma subsequente activação neuronal (Machado 2005).

Este tipo de cefaleia é paroxística e possui uma grande variabilidade na apresentação clínica, do que resulta certa dificuldade na avaliação da sua prevalência (Monteiro 2005).

A prevalência da enxaqueca no adulto situa-se entre os 10 e 15%, com maior incidência no sexo feminino, com uma relação homem-mulher de cerca de 1 para 2 ou 3 casos. Tem maioritariamente o seu início de manifestação na segunda ou terceira década de vida (Barros 2005).

A importância da história familiar de enxaqueca é reconhecida desde o século XVII. Estudos epidemiológicos genéticos recentes, bem como uma pesquisa em gémeos utilizando um modelo multifactorial, apoia a hipótese de contribuição poligénica (Bradley, Daroff, Fenichel e Jankovic 2004).

Clinicamente, o seu início pode acontecer a qualquer hora do dia ou da noite, variando entre indivíduos e até de um episódio para outro, na mesma pessoa. A frequência é também variável, queixando-se a maioria dos doentes de um ou mais episódios por mês, enquanto outros apenas sofrem alguns episódios ao longo da vida (Barros 2005).

A enxaqueca com aura, aquele tipo de enxaqueca cujas características me proponho aprofundar, e utilizar neste trabalho, consiste numa sequência de acontecimentos, frequentemente não observados na sua totalidade, e que foram sistematizados por Blau em cinco fases que se constituem por:

1. Pródromos
2. Aura
3. Cefaleia
4. Resolução
5. Pós-dromos

Fase prodrômica

Nesta fase da crise de enxaqueca aparecem sintomas premonitórios, vagos e mal-definidos, que ocorrem em cerca de 60% dos casos. Precedem a aura ou a própria cefaleia em horas a dias. Podem ser alterações de humor ou do comportamento, sintomas neurológicos, sistêmicos e/ou digestivos. Possuem alguma consistência, ou seja, mantêm-se com alguma frequência semelhantes num mesmo indivíduo (Barros 2005).

Fase de aura

É uma disfunção neurológica focal e transitória, que dura aproximadamente 5 a 20 minutos e precede a cefaleia. Ocorre apenas em menos de 20% dos doentes (Barros 2005).

A aura mais comum é a visual, que assume muitas vezes a forma de escotoma cintilante. Este é considerado o mais distintivo sintoma visual da enxaqueca. Os doentes também podem, no entanto, apresentar auras somato-sensoriais, parestesias do tipo encortiçamento ou formigueiro (Barros 2005).

A enxaqueca com aura apresenta uma prevalência de apenas 4%, sendo assim muito menos frequente do que a enxaqueca sem aura (Barros 2005).

Fase de cefaleia

A dor de cabeça pode variar desde um ligeiro “mal-estar” cefálico a dor intensa e incapacitante. Classicamente é descrita como pulsátil e com uma duração de horas ou mesmo dias, sendo no entanto mais habitual manter-se menos de 24 horas. A unilateralidade é também uma característica clássica, habitualmente com localização fronto-temporal ou para-ocular (Barros 2005).

É aliviada pelo sono e pelo repouso, ao passo que se exacerba com o exercício físico ou os movimentos cefálicos. A fotofobia e a fonofobia são os sintomas que acompanham muito frequentemente este tipo de cefaleia. Quase todos os doentes se queixam de náuseas e metade deles acabam por vomitar durante as crises (Barros 2005).

Fase de resolução

A dor vai habitualmente diminuindo de intensidade de uma forma lenta, em várias horas, embora muitos episódios apenas se resolvam com o sono (Barros 2005).

Fase posdrómica

Nesta fase da enxaqueca o trabalho físico é já muitas vezes possível, mas o esforço intelectual continua a ser bastante penoso (Barros 2005).

A precipitação das crises de enxaqueca pode resultar de factores intrínsecos e ambientais. Em alguns casos é possível a sua identificação, de forma a ser possível preveni-los. Exemplos de factores desencadeantes são a fadiga, o excesso de trabalho, viagens, tensão psíquica, climas extremos, o período menstrual da mulher, esforços físicos como o acto sexual e outros, estímulos luminosos, sonoros ou olfactivos, o excesso ou a falta de sono, o jejum prolongado ou certos alimentos sólidos ou líquidos (Barros 2005).

A explicação patogénica que hoje se admite para a enxaqueca não é uniformemente aceite pela comunidade científica. Existem duas correntes teóricas, uma que lhe atribui uma *causa vascular* e outra *neurogénia*, começando actualmente a ser consideradas como complementares (Machado 2005).

Teoria Vascular

Considera como ponto de partida para a crise de enxaqueca uma isquemia focal que vai causar a aura. A dor, por sua vez, resultaria de uma vasodilatação reactiva com a estimulação das fibras nervosas perivasculares sensíveis à dor. Esta teoria é concordante com o carácter pulsátil da dor e com o alívio que é proporcionado por substâncias vasoconstritoras, tais como a ergotamina (Machado 2005).

Teoria neurogénia

Esta teoria assenta na denominada “*spreading depression*” de Leão, que afirma que as alterações no débito sanguíneo se desenvolvem como consequência de eventos neuronais. Durante a crise há uma rápida fase de hiperperfusão seguida de hipoperfusão, que corresponde à *spreading depression* cortical (Machado 2005).

O sistema trigémino-vascular

Enquanto que o cérebro é um órgão insensível à dor, por ser desprovido de fibras dolorosas, a dura-máter e os vasos sanguíneos meníngeos são ricamente enervados por fibras nervosas sensitivas que têm origem no ramo oftálmico do nervo trigémeo (Machado 2005).

Durante uma crise de enxaqueca as fibras nervosas trigeminais libertam substância P, *calcitonin gene-related peptide* (CGRP) e neuroquinina A. Estas substâncias proteicas provocam uma resposta inflamatória não-infecciosa na dura-máter e causam sensibilização

das fibras nervosas a estímulos que seriam previamente inócuos, como as pulsações dos vasos sanguíneos e as alterações da pressão venosa. Estes factores aumentam a sensibilidade intracraniana a estímulos mecânicos e hiperalgesia, que é agravada pela tosse ou pelos movimentos bruscos da cabeça (Machado 2005).

Todas as modificações neuronais referidas são influenciadas por uma multiplicidade de factores, como a tensão psíquica, as emoções, as alterações climáticas, certas oscilações hormonais como as características do ciclo menstrual, determinados alimentos e até factores genéticos (Machado 2005).

No que respeita a atitudes terapêuticas, antes de iniciar qualquer tratamento específico devem tomar-se algumas medidas gerais. É importante primeiro tranquilizar o doente, esclarecendo-o sobre a benignidade da doença. Depois devem identificar-se os factores desencadeantes e agravantes da crise para aquele indivíduo em particular. Deve aconselhar-se o paciente a abster-se de bebidas alcoólicas e da ingestão de certos alimentos, designadamente chocolates, queijos, frutos secos e citrinos (Palmeira 2005).

Na utilização de fármacos específicos podem considerar-se dois aspectos, o tratamento sintomático e o profilático (Palmeira 2005).

Utiliza-se o tratamento sintomático nas crises leves a moderadas, que sejam pouco frequentes e quase nada incapacitantes. A medicação deverá ter uma acção rápida, escassos efeitos secundários, ser preferencialmente de administração oral e bem tolerado pelo doente (Palmeira 2005). Utilizam-se fármacos analgésicos como o *paracetamol*, *ácido acetil-salicílico* ou os *anti-inflamatórios não esteróides* (AINE's) (Palmeira 2005).

Nas crises moderadas a graves devem então utilizar-se fármacos específicos para a enxaqueca. A *ergotamina* é eficaz, mas provoca diversos efeitos secundários, que são frequentes e potencialmente graves. Mais habitualmente recorre-se ao uso de *triptanos* (Palmeira 2005).

Se a crise de enxaqueca ocorre mais de duas vezes por mês, se é bastante severa e interfere com a qualidade de vida do doente, torna-se necessário avançar para tratamento profilático. São então utilizados de preferência os *beta-bloqueadores*, mas possuem também algum efeito certos *anti-histamínicos* e *anti-serotoninérgicos*, assim como *antagonistas do cálcio*, alguns *anti-depressivos* e *anti-convulsivantes*. Na profilaxia da enxaqueca menstrual utilizam-se os *AINE's* e também os *estrogéneos* (Palmeira 2005).

O EFEITO DA DIETA NA ENXAQUECA

Existe uma lista muito extensa de alimentos, aditivos alimentares e bebidas que podem precipitar a enxaqueca. Ela inclui os seguintes elementos:

- queijo forte ou curado
- bebidas alcoólicas, como a aguardente, o vinho e a cerveja
- chocolate
- carnes curadas
- citrinos
- alimentos fritos ou gordos
- nozes e outros frutos secos
- diversos corantes e aditivos alimentares
- glutamato monosódico
- excesso ou abstenção de cafeína
- aspartame
- nitritos
- sulfitos
- fígado de aves
- sardinha de conserva

- gelados
- iogurtes
- extractos vegetais e de carne
- carne de porco
- marisco
- figos de conserva
- tomate de conserva
- feijão enlatado

Os químicos contidos nestes alimentos e que são responsáveis pelo desencadear de crises de enxaqueca são principalmente a *tiramina* e *outras aminas*, incluindo *feniletilamina* e *histamina* (Millichap 2002).

A ENXAQUECA DESENCADEADA POR TIRAMINA

Uma das primeiras observações relativas à tiramina como provocadora de crises de enxaqueca data de 1967, quando Edda Hanington constatou que doentes tratados para a depressão com Inibidores da Monoamina Oxidase (iMAO) se queixavam de cefaleias na sequência da ingestão de certo tipo de queijo. Estes fármacos, que inibem uma enzima metabolizadora da tiramina, ao serem administrados em associação com uma refeição de queijo, podem causar uma elevação brusca da tensão arterial por libertação do neurotransmissor *adrenalina* ou *epinefrina*, o que constitui mais um motivo para haver cefaleias (Millichap 2002).

Tem-se postulado que os doentes que sofrem de enxaqueca alimentar por serem sensíveis a alimentos com tiramina, têm uma disfunção da enzima MAO no fígado e no sangue que lhes causa uma incapacidade de metabolizar normalmente aquela amina (Millichap 2002).

AS BEBIDAS ALCOÓLICAS E A ENXAQUECA

Muitos doentes com enxaqueca não toleram bebidas alcoólicas, mesmo quando consumidas em pequenas quantidades. O álcool etílico tem um efeito vasodilatador nos vasos sanguíneos cerebrais. Admite-se que não seja o etanol o provocador da crise de

enxaqueca, mas sim a *tiramina* e *histamina* presentes principalmente no vinho tinto e cerveja (Millichap 2002).

Em alguns doentes, a responsável por desencadear crise de enxaqueca pode ser apenas uma variedade particular de uva. Os vinhos novos e os feitos a partir de castas mais baratas são frequentemente mais mal toleradas do que os vinhos envelhecidos e mais caros. As uvas cultivadas organicamente e os vinhos livres de sulfitos são os menos susceptíveis de despoletar crises de cefaleias (Millichap 2002).

OS NEUROTRANSMISSORES MONOAMINÉRGICOS

Os neurotransmissores monoaminérgicos contêm um grupo amina ligado a um anel aromático por uma cadeia de dois átomos de carbono. Todas as monoaminas derivam de aminoácidos aromáticos, como a *fenilalanina*, a *tirosina* e o *triptófano* e das hormonas tiroideias pela acção de enzimas descarboxilases de aminoácidos aromáticos (http://en.wikipedia.org/wiki/Monoamine_neurotransmitter 2007).

São exemplos as:

Catecolaminas:

- Dopamina
- Norepinefrina ou Noradrenalina
- Epinefrina ou Adrenalina

- Melatonina
- Histamina
- Serotonina
- Tironaminas (um novo grupo de compostos derivados das hormonas tirodeias)
- Aminas vestigiais (http://en.wikipedia.org/wiki/Monoamine_neurotransmitter 2007):
 - Tiramina
 - B-Feniletilamina
 - Triptamina.

Existem proteínas de transporte específicas, denominadas *transportadoras de monoaminas*, com a função de transportar monoaminas para dentro e para fora das células. Estas são a *transportadora de dopamina*, *transportadora de serotonina* e *transportadora de norepinefrina* na membrana celular externa e a *transportadora vesicular de monoaminas* (VMAT1 e VMAT2) na membrana das vesículas intracelulares (http://en.wikipedia.org/wiki/Monoamine_neurotransmitter 2007).

A monoamina-oxidase (MAO) é uma enzima que degrada os neurotransmissores monoaminérgicos, depois deles terem sido libertados para a sinapse neuronal (http://en.wikipedia.org/wiki/Monoamine_neurotransmitter 2007).

A TIRAMINA

A estrutura química

Sob o ponto de vista da química orgânica, a *tiramina* (4-hidroxi-fenetilamina, para-tiramina, p-tiramina) é um composto monoamínico derivado do aminoácido *tirosina*, cuja estrutura se representa nas figuras 1 e 2 (<http://en.wikipedia.org/wiki/Tyramine> 2007).

Esta amina é também classificada na nomenclatura IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) como o *4-(2-aminoethyl)phenol* (<http://en.wikipedia.org/wiki/Tyramine> 2007).

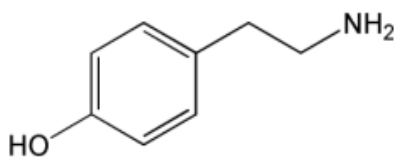


Figura 1 - Estrutura da tiramina (<http://en.wikipedia.org/wiki/Tyramine> 2007).

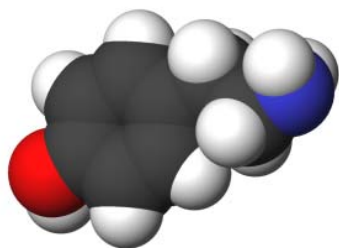


Figura 2 - Estrutura 3D da tiramina (<http://en.wikipedia.org/wiki/Tyramine> 2007).

Os produtos alimentares com tiramina

A tiramina encontra-se na natureza em plantas e animais. Ela é metabolizada pela enzima monoamina-oxidase (<http://en.wikipedia.org/wiki/Tyramine> 2007).

É frequentemente produzida em diversos produtos orgânicos que constituem alimentos consumidos pelo Homem, através da descarboxilação da *tirosina* durante a fermentação ou apodrecimento. Exemplos de alimentos que contêm tiramina são o peixe ou a carne de aves ou de vaca eventualmente deteriorada ou curada, fumada, fermentada ou marinada, a maioria da carne de porco, o chocolate, as bebidas alcoólicas e todos os alimentos fermentados, como a maioria dos queijos, natas azedas, iogurtes, *tofu*, sopa *miso*, molho e condimentos de soja, favas, feijão verde, bananas, figos, ameixas, framboesas, amendoins, nozes, coco, carne enlatada e aguardentes, cervejas e vinhos, principalmente os tintos (<http://en.wikipedia.org/wiki/Tyramine> 2007).

O metabolismo da tiramina

Nos seres humanos, quando o metabolismo das monoaminas é comprometido pelo uso de inibidores da enzima monoamina-oxidase e concomitantemente se ingerem alimentos contendo grande quantidade de tiramina, pode resultar uma *crise hipertensiva*, pois a tiramina causa uma libertação de monoaminas armazenadas, como a *dopamina*, a *noradrenalina* e a *adrenalina* (<http://en.wikipedia.org/wiki/Tyramine> 2007).

Os efeitos da tiramina

Uma ingestão diária abundante de tiramina, ou apenas moderada mas em associação com uma medicação com inibidores da MAO, podem causar a denominada “*resposta pressora da tiramina*”, que consiste numa elevação da pressão sanguínea sistólica em 30 mmHg ou mais (<http://en.wikipedia.org/wiki/Tyramine> 2007).

Pensa-se que a libertação de noradrenalina, ou norepinefrina, das vesículas sinápticas onde se encontra armazenada, em consequência da ingestão de certa quantidade de um alimento com tiramina, pode causar a resposta pressora por vasoconstrição e aumento da frequência cardíaca e da tensão arterial. Contudo, a exposição repetida a doses de tiramina vai determinando menores respostas pressoras (<http://en.wikipedia.org/wiki/Tyramine> 2007).

A tiramina é degradada em *octopamina*, que é subsequentemente armazenada nas vesículas sinápticas neuronais em conjunto com a norepinefrina. Consequentemente, após a exposição repetida à tiramina, essas vesículas vão conter quantidades progressivamente maiores de octopamina e mais reduzidas de norepinefrina. Após ingestão de tiramina, ao ser segregado o produto destas vesículas existirá uma menor resposta pressora, dado a existência de menor quantidade de norepinefrina na sinapse e a abundante octopamina não activar os adrenoreceptores α e β das cápsulas suprarrenais (<http://en.wikipedia.org/wiki/Tyramine> 2007).

A possibilidade da tiramina poder actuar directamente como neurotransmissor foi revelada recentemente pela descoberta de um receptor ligado à proteína G, que possui alta afinidade para a tiramina e se denominou TA1. Este receptor encontra-se localizado no cérebro e em estruturas periféricas como o rim, o que suporta a hipótese da tiramina poder actuar directamente na regulação da tensão arterial (<http://en.wikipedia.org/wiki/Tyramine> 2007).

A tiramina e a enxaqueca

A ingestão de tiramina foi associada com a enxaqueca em populações seleccionadas. Doentes com crises de enxaqueca possuem uma excreção significativamente mais baixa de *sulfato de tiramina*, um produto de metabolismo da tiramina, relativamente a indivíduos sem enxaqueca, após a administração de uma dose de tiramina oral (<http://en.wikipedia.org/wiki/Tyramine> 2007).

Objectivos

Ao longo dos tempos tem havido uma constante referência à possível precipitação de crises de enxaqueca pela alimentação. Proponho-me rever a literatura científica mais relevante sobre o assunto e analisá-la, de forma a avaliar o 'estado-da-arte' relativamente a este tema.

A importância da tiramina presente nos alimentos como agente precipitante de crises de enxaqueca está já relativamente bem documentada. Pretendo com este trabalho atingir *quatro objectivos principais*:

1. Documentar a informação obtida sobre a possibilidade de uma causa alimentar como precipitante de crises de enxaqueca;
2. Apresentar o 'estado-da-arte' relativo aos mecanismos propostos para a acção da tiramina como precipitante de crises de enxaqueca, verificando a comprovação científica dos vários modelos apresentados;
3. Verificar a existência de investigação científica relativa à presença qualitativa e/ou quantitativa de tiramina em variados alimentos, nomeadamente queijo, vinho e chocolate;
4. Apresentar os mecanismos envolvidos na produção de tiramina nos alimentos, assim como métodos e técnicas exequíveis de controlo da sua produção.

Desenvolver, posteriormente, técnicas laboratoriais validadas para doseamento de tiramina em alimentos, nomeadamente queijos, vinhos e chocolates, traçando o perfil tiramínico destes géneros alimentares tipicamente pertencentes à gastronomia portuguesa.

Metodologia

Como metodologia para este trabalho de revisão, utilizei o motor de busca “PubMed” (disponível em www.pubmed.gov) pela sua credibilidade e impacto na comunidade científica médica.

A pesquisa foi efectuada utilizando as seguintes palavras-chave:

- *Migraine alimentar*
- *Migraine diet*
- *Migraine amin**
- *Migraine tyramine*
- *Tyramine food*
- *Tyramine production*

Dada a fraca incidência de entradas, não foram utilizadas quaisquer limitações na pesquisa.

No motor de busca Inglês do Wikipedia foram pesquisadas informações técnicas sobre as aminas em questão, utilizando as seguintes chaves:

- *Tyramine*
- *Monoamine neurotransmitter*
- *Tyrosine*
- *Tryptamine*

O tratado de Neurologia cujos autores são Bradley, Daroff, Fenichel e Jankovic, editado em 2004, foi utilizado como livro de texto de referência e o jornal científico *Dor*, vol. 13, nº 1, foi também utilizado como texto de referência.

Capítulo 1

ENXAQUECA ALIMENTAR

Desde 1952 que a relação da dieta como precipitante de crises de enxaqueca vem sendo questionada, através de achados de anamnese e relatos de pacientes.

Na pesquisa que realizei, a data do artigo mais antigo encontrado no motor de busca do PubMed é 1952 e o seu autor é Busse Gravitz.

A lista de alimentos referidos ao longo dos tempos como precipitantes de crises de enxaqueca é extensa, tendo ainda muitos deles que ser comprovados laboratorial e clinicamente por estudos cientificamente válidos.

Millichap refere uma extensa lista de alimentos possivelmente precipitantes de crises de enxaqueca:

- queijo forte ou curado
- carnes curadas
- citrinos
- alimentos fritos ou gordos
- chocolates, nozes
- glutamato monosódico
- corantes e aditivos alimentares
- fígado de aves e sardinha enlatada
- gelados
- iogurtes
- extractos vegetais e de carne
- porco e marisco

- tomates, figos e feijão enlatados
- bebidas com cafeína
- abstenção de cafeína
- bebidas alcoólicas
- aspartame, nitritos, sulfitos (2002).

Também Barros assume a importância da alimentação na precipitação de crises de enxaqueca (2003).

Na revisão de literatura científica, focalizei-me apenas nos factos apresentados relativamente a queijo, vinho e chocolate, alimentos com uma elevada incidência de consumo em Portugal, com variações regionais características importantes (Nunes, Batista, Bessa, Candeias, Ferreira, Nunes, Pedro, Peres, Spranger, Trigo, e Valagão 2005).

Os químicos contidos nestes alimentos considerados como maioritariamente responsáveis pela enxaqueca são principalmente a tiramina e outras aminas, incluindo feniletilamina e histamina (Millichap 2002).

Doentes com enxaqueca podem ser anormalmente sensíveis a um ou mais *items* da dieta, descrita por vezes como idiosincrasia química ou intolerância alimentar. Uma alergia alimentar verdadeira com teste cutâneo positivo é rara (Millichap 2002).

Esta possível relação da dieta com a precipitação de crises de enxaqueca começa, agora, a surgir com alguma frequência na literatura científica com credibilidade, com estudos focando vários alimentos, quais os constituintes desses mesmos alimentos passíveis de provocar uma crise e variação inter-individual na sensibilidade a estes.

A informação científica reparte-se um pouco nos achados a favor e contra a respectiva relação.

Estes estudos são também variados quanto aos alimentos e substâncias analisados relativamente à precipitação de crises de enxaqueca.

Achados gastrointestinais nestes doentes são também descritos.

O tratamento para doenças neurológicas, incluindo autismo e enxaqueca, sempre se concentrou em questões cerebrais. Existe evidência na literatura médica que o Sistema Nervoso Entérico também desempenha o seu papel (McMillin, Richards, Mein e Nelson 1999).

Há descrição anedótica de uma diminuição de gastrina em doentes com enxaqueca, quando comparados com um grupo controlo (Klimek 1982).

Os resultados seguintes apoiam a hipótese de uma melhoria da clínica através do controlo da dieta em doentes com enxaqueca.

Um estudo indica claramente a possibilidade de melhorias significativas na qualidade de vida de doentes com enxaqueca através de terapia nutricional dirigida, sem evidência de quaisquer efeitos adversos (Sensenig, Johnson e Staverosky 2001).

Os resultados de um estudo controlado duplo-cego em 88 crianças com enxaquecas graves e frequentes mostram que 93% recuperam totalmente com dietas oligo-antigénicas (Woolhouse 2005).

Relativamente aos possíveis alimentos envolvidos, várias são as evidências reportadas em diferentes estudos, algumas delas contraditórias.

A comparação de padrões alimentares de doentes com cefaleia e do grupo controlo sem cefaleias revelou uma diferença significativa apenas no consumo de vinho tinto (Guarnieri, Raditz e Blanchard 1990).

Em doentes com enxaqueca alimentar, foram testados chocolate, queijo, vinho e jejum. Observou-se a ocorrência de cefaleia lateralizada em 42% e anomalias electroencefalográficas em 32% (Lai, Dean, Ziegler e Hassanein 1989).

Concluiu-se que a sensibilidade ao queijo e chocolate, bem como ao vinho tinto em particular, resulta de mecanismos estritamente relacionados entre si e de certa forma mais associados à enxaqueca do que a cefaleias crónicas de tipo tensão. Em contrapartida, na sensibilidade para as bebidas alcoólicas em geral desempenharão um papel major diferentes mecanismos (Peatfield 1995).

Num estudo de 577 doentes sofrendo de enxaqueca, foi encontrada a associação com a susceptibilidade para alimentos como o queijo, o chocolate, o vinho tinto e a cerveja (Woolhouse 2005).

Estes achados são contrariados por Holzhammer e Wöber, que afirmam: *“Tendo em conta os alimentos que pretendemos observar no nosso estudo, existe também evidência de sensibilidade selectiva ao vinho tinto em alguns pacientes, é colocada em causa a importância do chocolate e há falta de evidência científica relativamente ao queijo”* (2006).

Os autores Holzhammer e Wöber, para além da informação subjectiva dos pacientes, realizaram ensaios controlados que *“vêm clarificar os desencadeantes alimentares de enxaqueca. A abstinência alcoólica e de cafeína são os factores nutricionais precipitantes de enxaqueca mais importantes, existindo também alguma evidência que refeições esquecidas*

poderão desempenhar algum papel. A desidratação, segundo os achados actuais, parece merecer também alguma atenção” (2006).

Num ensaio clínico aleatório duplo-cego com 63 sujeitos, foi comparado o efeito do chocolate com o da alfarroba, a leguminosa que é actualmente usada como substituto do chocolate, sem existência de variação entre os dois grupos quanto ao desencadeamento de crises de enxaqueca, independentemente da opinião dos indivíduos investigados relativamente ao papel do chocolate nas suas crises de enxaqueca (Crawford, Simmons e Hoock 2006).

Segundo a mesma tendência, os resultados de um teste duplamente cego demonstraram também que o chocolate não é mais propenso a provocar cefaleia do que a alfarroba (Marcus, Scharff, Turk e Gourley 1997).

Segundo os autores Avallone, Plessi, Baraldi e Monzani, na constituição da alfarroba não foram encontradas quaisquer tipo de monoaminas, havendo referência apenas à presença de taninas (1997).

De referir que em 1997, Mather propõe uma possível relação entre as taninas e a precipitação de crises de enxaqueca. Porém, falta evidência científica para comprovar ou refutar esta possível correlação.

Outra correlação interessante é proposta.

Um estudo prospectivo não-controlado estabelece uma correlação entre eventos stressantes e enxaqueca, correlacionando também esses eventos stressantes com uma

maior ingestão alcoólica (Crawford, Simmons e Hoock 2006), estando esta questão causa-efeito ainda por clarificar.

Os problemas levantados na realização dos ensaios clínicos são variados, dada a variação inter-individual da manifestação da doença, sensibilidade aos referidos alimentos e criação de grupos-controlo válidos.

Adicionando mais um ponto à dificuldade da realização de ensaios clínicos, Strong levanta uma importante questão, evidenciando que a constituição das cápsulas de gelatina usadas em placebo podem provocar cefaleias idênticas às sofridas pelos doentes com enxaqueca alimentar. O teste duplamente cego e a reprodutibilidade das avaliações demonstram a validade do estudo (2000).

Capítulo 2

MECANISMOS POSSIVELMENTE RESPONSÁVEIS PELO ENVOLVIMENTO DA TIRAMINA NA PRECIPITAÇÃO DE CRISES DE ENXAQUECA

Uma das primeiras observações relativas à tiramina e sua relação com a enxaqueca data de 1967, por Dr. Edda Hanington, tendo observado uma cefaleia como resposta a um queijo ingerido por doentes tratados para a depressão com Inibidores da Monoamina-Oxidase (iMAO). Estes fármacos inibem uma enzima que normalmente metaboliza a tiramina. Estes iMAO, juntamente com uma refeição de queijo, podem causar uma subida aguda da Pressão Arterial ao libertarem o neurotransmissor epinefrina, outro motivo para as cefaleias (Millichap 2002).

Postula-se que doentes com enxaqueca alimentar são sensíveis a alimentos com tiramina devido a um defeito inerente de MAO no fígado e no sangue e, portanto, incapacidade de metabolizar a tiramina (Millichap 2002).

Efeitos cientificamente comprovados de ingestão de tiramina, maioritariamente no Sistema Cardiocirculatório, são a seguir apresentados, relevantes para o entendimento de alguns dos possíveis mecanismos também envolvidos na enxaqueca.

No ser humano, ao comprometer-se o metabolismo das monoaminas pelo uso de inibidores da monoamina-oxidase e ao ingerir-se concomitantemente alimentos com grande quantidade de tiramina, pode resultar uma crise hipertensiva, pois a tiramina causa uma libertação de monoaminas armazenadas, tais como dopamina, norepinefrina, epinefrina (<http://en.wikipedia.org/wiki/Tyramine> 2007).

Uma ingestão abundante diária de tiramina (ou uma ligeira ingestão diária enquanto medicado com iMAO) pode causar a “resposta pressora da tiramina”, definida por um aumento na pressão sanguínea sistólica de 30 mmHg ou mais (<http://en.wikipedia.org/wiki/Tyramine> 2007).

A libertação de norepinefrina das vesículas de armazenamento neuronais pela ingestão aguda de tiramina pensa-se poder causar a vasoconstrição e aumento da frequência cardíaca e pressão arterial da resposta pressora (<http://en.wikipedia.org/wiki/Tyramine> 2007).

Contudo, com a exposição repetida a tiramina, há uma menor resposta pressora (<http://en.wikipedia.org/wiki/Tyramine> 2007).

A tiramina é degradada a octopamina, que é subsequentemente armazenada nas vesículas sinápticas com a norepinefrina. Consequentemente, após esta exposição repetida à tiramina, estas vesículas contêm uma quantidade aumentada de octopamina, e uma quantidade relativamente reduzida de norepinefrina. Ao serem secretadas estas vesículas após ingestão de tiramina, há uma menor resposta pressora, dado que menos norepinefrina é secretada para a sinapse e a octopamina não activa os adrenoreceptores alpha e beta (<http://en.wikipedia.org/wiki/Tyramine> 2007).

A possibilidade da tiramina actuar directamente como neurotransmissor foi revelada recentemente pela descoberta de um receptor ligado à proteína G com alta afinidade para a tiramina, denominado TA1. Este receptor encontra-se no cérebro assim como nos tecidos periféricos, incluindo o rim. Isto suporta a hipótese da tiramina poder actuar directamente na regulação da pressão arterial (<http://en.wikipedia.org/wiki/Tyramine> 2007).

A ingestão de tiramina foi também associada com a enxaqueca em populações seleccionadas.

Doentes com enxaqueca têm uma excreção significativamente mais baixa de sulfato de tiramina (produto de metabolismo da tiramina) após uma dose de tiramina oral relativamente a indivíduos sem enxaqueca (<http://en.wikipedia.org/wiki/Tyramine> 2007).

Porém, esta correlação, ainda hoje, não é globalmente aceite no meio científico, como se comprova pelo estudo de Holzhammer e Wöber, afirmando estes que o papel da histamina, nitratos e nitritos nos alimentos ainda não é claro, assim como outras aminas biogénicas não foram comprovadas como precipitantes de enxaqueca (2006).

Embora uma meta-análise de estudos relacionadas com o efeito de aminas biogénicas na enxaqueca não tenha encontrado efeito significativo, o tema continua controverso, com outros autores sugerindo que níveis circulantes anormalmente elevados de aminas (tiramina, ...), possam estar implicados na génese da enxaqueca e que restrições alimentares destes agentes em alta quantidade possam ser úteis (Joubert 2005).

Enquanto a elevação dos níveis de aminas em doentes com enxaqueca e cefaleia em salvas apoia a hipótese de anomalias do metabolismo de aminas biogénicas como característica bioquímica nestes doentes, a observação que tais alterações são mais proeminentes em doentes com cefaleias em salvas do que em doentes com enxaqueca sugere que estes valores podem reflectir uma disfunção hipotalâmica ou simpática (D'Andrea, Terrazino, Leon, Fortin, Perini, Granella, e Bussone 2004).

Cápsulas de tiramina (125 mg) induziram cefaleia em 80% dos doentes com enxaqueca alimentar, enquanto o placebo apenas o fez em 8 % (Millichap e Yee 2003).

Doentes com enxaqueca alimentar têm uma presumível deficiência de monoamina oxidase e enzimas de conjugação, permitindo a absorção de tiramina pelo intestino. Um efeito vasconstritor pode resultar, primariamente pela libertação de norepinefrina de terminações nervosas simpáticas (Millichap e Yee 2003).

A actividade da monoamina oxidase nas plaquetas de doentes com enxaqueca é significativamente reduzida quando comparada com plaquetas normais (Caramona, Cotrim, Ribeiro e Macedo 1990), reforçando a hipótese sugerida pelos autores supra-citadas.

Fortalecendo as evidências anteriores, foram estudadas concentrações de amins vestigiais plaquetares em doentes com enxaqueca com aura e sem aura no período sem crise, comparado com controlo. Os resultados fortaleceram a hipótese de o metabolismo da tirosina estar desregulado na enxaqueca, participando na sua patofisiologia (D'Andrea, Granella, Leone, Perini, Farrugio e Bussone 2006).

Em plaquetas obtidas de doentes com enxaqueca observou-se uma maior agregação do que a normal em resposta a várias amins vasoactivas, incluindo serotonina e tiramina (Bradley, Daroff, Fenichel e Jankovic 2004).

Actualmente, pelo desenvolvimento da ciência, novos modelos de acção têm vindo a ser propostos.

Faço referência seguidamente a alguns deles.

Os recentemente descobertos receptores associados às amins vestigiais (TAAR's), cuja função fisiológica ainda se encontra em investigação, vêm lançar mais um ponto a favor destas amins como potenciais intervenientes em circuitos neuronais. A sua função como

neurotransmissores e neuromoduladores é já conhecida. A enxaqueca é caracterizada por um aumento de neurotransmissores circulantes e neuromoduladores do hipotálamo, amígdala e sistema dopaminérgico (D'Andrea, Nordera, Perini, Allais e Granella 2007).

Estes TAAR's pertencem à família de receptores acoplados a proteína G, sendo activados por aminas biogénicas vestigiais. Estes achados trouxeram mais especulação relativamente ao seu papel fisiológico (Lewin 2006).

Doentes com enxaqueca possuem uma hipofuncionalidade interictal do Sistema Nervoso Simpático (SNS) e hipersensibilidade para aminas adrenérgicas. O polimorfismo do GNAS1 T393C (gene codificador da proteína G) foi associado a uma sensibilidade distinta do SNS em indivíduos saudáveis (Oterino, Ruiz-Alegria, Castillo, Valle, Bravo, Cayón, Alonso, Tejera, Ruiz-Lavilla, Muñoz e Pascual 2007).

Apontando no mesmo sentido, os autores afirmam ser possível que níveis anormais de tiramina, actuando nos TAAR's e receptores adrenérgicos α -2 e α -3, possam interferir com funções do hipotálamo e outras redes subcorticais pertinentes potencialmente implicadas na fisiopatologia da enxaqueca. Embora as causas subjacentes tenham de ser clarificadas, os resultados sugerem que elevados níveis circulantes de aminas vestigiais possam representar um traço fenotípico bioquímico anormal acompanhando a enxaqueca (D'Andrea, Perini, Terrazino e Nordera 2004).

Estudos mostram que os níveis de noradrenalina plasmáticos e plaquetares estão reduzidos na enxaqueca (D'Andrea, Nordera, Perini, Allais e Granella 2007).

Estudos de PET (tomografia de emissão de positrões) e Ressonância Magnética funcional mostram uma activação da substância nigra e núcleo vermelho exactamente antes de uma crise de enxaqueca (D'Andrea, Nordera, Perini, Allais e Granello 2007).

A hipótese da existência de uma intolerância alimentar é posta de parte pelo autor, afirmando que a literatura científica corrente não mostra relação entre a ingestão oral de aminas biogénicas e reacções de intolerância alimentar (Jansen, van Dusseldorp, Bottema, e Dubois 2003).

A histamina, não pertencendo ao âmbito deste trabalho, é também referenciada na literatura como uma amina potencialmente potenciadora de enxaqueca, pelo que se torna pertinente a sua referência.

Num teste duplo-cego de provocação oral da tolerância à histamina em vinho, os resultados referem não haver uma reacção de intolerância à histamina, sem alterações da histamina plasmática e da metilhistamina plasmática e urinária (Kanny, Bauza, Frémont, Guillemin, Blaise, Daumas, Cabanis, Nicolas, e Moneret-Vautrin 1999).

A histidina é um aminoácido precursor da histamina. Os seus níveis são superiores no líquido cefalo-raquidiano (LCR) de doentes com enxaqueca com aura relativamente aos doentes com enxaqueca sem aura. O grupo controlo apresenta os valores mais baixos de histidina no LCR. Isto pode demonstrar a participação da histamina nas crises de enxaqueca, possivelmente no estado de hiperexcitabilidade neuronal (Castillo, Martínez, Corredera, Lema e Noya 1995).

É sugerido que doentes com enxaqueca tenham uma vasoreação cerebral aumentada no período pós-prandial quando comparada com o período jejunal (Coelho, Gomes e Teixeira 2006).

Capítulo 3

PRESENÇA DE TIRAMINA NOS ALIMENTOS

Os produtos químicos contidos nos alimentos maioritariamente responsáveis pela enxaqueca são principalmente a tiramina e outras aminas, incluindo feniletilamina e histamina (Millichap 2002).

Focando a atenção do meu trabalho na possível relação da tiramina presente nos alimentos como precipitante de enxaqueca, apresento uma revisão da literatura referente à presença de tiramina nos alimentos.

Esta é uma área de estudo em que o conhecimento científico é parco, faltando ainda a clarificação da presença de tiramina em certos alimentos, quais as variações regionais de alimentos do mesmo género e ainda a quantificação precisa de tiramina nesses alimentos.

A variação regional pressupõe-se ser devida a diferentes métodos de produção, típicos de cada região.

Dúvidas existem, também, quanto ao seu potencial efeito na enxaqueca.

Aminas vasoactivas (tiramina), estão presentes em queijos envelhecidos e vinhos tintos. Um estudo randomizado com 80 pacientes mostra que tiramina e placebo induzem enxaqueca na mesma proporção (Crawford, Simmons e Hoock 2006).

Os mesmos autores continuam, descrevendo uma revisão sistemática que não encontrou evidência de qualquer amina biogénica em queijos, vinhos e chocolate que possa provocar enxaqueca (Crawford, Simmons e Hoock 2006).

No entanto, a tiramina é formada nos alimentos por acção da tirosina-descarboxilase que é produzida por bactérias. Além disso, os mecanismos destoxificantes de monoaminas no organismo humano são insuficientes em casos de excessivo aporte, consumo de inibidores da monoamina-oxidase. Concentrações de tiramina nos alimentos acima dos 100 mg/Kg podem ser deletérias. Nos alimentos fermentados, os seus valores tendem a ser superiores, tais como nas bebidas alcoólicas, vegetais fermentados e queijos amadurecidos (Komprda, Burdychová, Dohnal, Cwиковá, Sládková e Dvorácková 2008).

Capítulo 4

MECANISMOS RESPONSÁVEIS PELA PRESENÇA DE TIRAMINA NOS ALIMENTOS

Quanto ao mecanismo que leva à produção de *tiramina* nos alimentos, este é já perfeitamente compreendido e suportado pela literatura científica, havendo concordância dos investigadores em relação ao mesmo.

A tiramina é frequentemente produzida nos alimentos pela descarboxilação da *tirosina* durante a fermentação ou apodrecimento (<http://en.wikipedia.org/wiki/Tyramine> 2007).

Komprda, Burdychová, Dohnal, Cwиковá, Sládková e Dvorácková, no seu artigo, descrevem os potenciais factores responsáveis pela produção de tiramina nos alimentos: falta de pasteurização, condições higiénicas gerais na produção de queijo, cultura microorgânica inicial, tempo de amadurecimento e possivelmente o componente lipídico. Apenas uma fracção de estirpes de uma espécie ou género tem a capacidade de produzir tirosina-descarboxilase, sendo esta a razão de uma falha na correlação entre o conteúdo em tiramina e a contagem de microorganismos. O conteúdo de tiramina no queijo aumenta com o aumento do tempo de amadurecimento, sendo também superior no exterior do queijo, comparativamente com o centro (2008).

Os microorganismos envolvidos neste processo são então descritos:

Em vinhos contendo grandes quantidades de tiramina encontraram-se também os microorganismos *Lactobacillus brevis* ou *Lactobacillus hilgardii*, sendo o maior produtor de tiramina o *L. brevis*. A capacidade de produzir tiramina está ausente ou é pouco frequente

em vinhos onde estes microrganismos não se encontram presentes (Landete, Pardo e Ferrer 2007).

Apresentam-se seguidamente as condições óptimas de produção de tiramina, de acordo com as descrições de vários autores.

A presença de tirosina no meio revela-se necessária para haver produção de tiramina. Por outro lado, a adição de tiramina leva a uma diminuição da sua própria produção. O pH parece ser um factor crucial na síntese de tiramina, com um pH óptimo entre os 5.0 e 6.0 (Fernández, Linares, Rodríguez e Alvarez 2007).

A presença de microrganismos produtores de tiramina nas fases precoces da produção tem uma boa correlação com uma alta concentração de aminas biogénicas em amostras de queijo maduro (Fernández, Belén Florez, Linares, Mayo e Alvarez 2006).

A incubação foi descrita como sendo a variável mais importante como influenciadora do crescimento de *L. brevis*, enquanto o pH mostrou-se como a maior contribuição no *Enterococcus faecium*. A produção de tiramina depende da tirosina presente e tempo de incubação. Em ambas as estirpes, determinou-se que uma condição anaeróbia com pH ácido (4.4) na presença de uma alta concentração de tirosina favorece a produção de tiramina (Marcobal, Martín-Alvarez, Moreno-Arribas e Muñoz 2006).

Conclusão

A enxaqueca alimentar é desde há muito tempo descrita na literatura, sendo as primeiras referências descritas através de relatos subjectivos dos doentes.

A literatura relacionada com este possível factor precipitante de crises de enxaqueca é ainda escassa, começando agora a evidenciar-se uma maior importância deste aspecto.

Existem, já, alguns estudos controlados em que se comprova um efeito da alimentação nas crises de enxaqueca.

Este aspecto não deve ser visto de uma forma redutora, demonstrando uma causa-efeito estrita entre a alimentação e a enxaqueca, mas sim contemplando a dieta como um possível factor de entre muitos passível de desencadear crises de enxaqueca.

Evidência existe relativamente à sensibilidade de alguns pacientes à dieta, enquanto noutros esta relação não se verifica, ou verifica-se com menor intensidade e correlação fraca.

Actualmente, propõe-se uma visão holística do paciente com enxaqueca, abordando toda a evidência disponível relativa a possíveis factores implicados na sua génese e precipitação, considerando a dieta como mais um factor a ter em conta.

No entanto, o papel da dieta não é desprezível, pois estudos cientificamente válidos demonstram uma relação clara da dieta com a precipitação de crises de enxaqueca, sendo importante ter em conta este aspecto na clínica do doente.

Sugere-se, então, o aviso aos pacientes que a alimentação tem um papel limitado na precipitação de crises de enxaqueca, e a sensibilidade subjectiva deve ser avaliada cuidadosamente e os factores precipitantes comprovados devem ser evitados. Não se justifica uma dieta restrita geral (Holzhammer e Wöber 2006).

Uma história adequada relativamente à dieta deve complementar qualquer consulta com um paciente que sofra de enxaqueca, recorrendo a diários alimentares (Woolhouse 2005).

O queijo e o vinho apresentam-se como os alimentos mais largamente referidos na literatura analisada.

Não havendo ainda certeza do possível mecanismo de acção de aminas biogénicas como potenciadoras de crises de enxaqueca, muitos dos autores rejeitam a hipótese de existir uma alergia alimentar, sendo mais credível que, no caso da enxaqueca, não seja este o mecanismo de processamento das referidas aminas.

A tiramina apresenta-se, desde cedo, como o principal constituinte da dieta relacionada com a precipitação de crises de enxaqueca. A sua presença nos alimentos é globalmente aceite.

No entanto, discórdia existe, ainda, relativamente à sua concentração e capacidade desta poder estar relacionada com crises de enxaqueca.

Uma questão importante é levantada e discutida, relativamente à sua variação de concentração entre alimentos do mesmo género. Esta variação é parcialmente justificada pelos diferentes métodos de produção utilizados, variando de região para região.

Quanto ao mecanismo de acção da tiramina como desencadeante de crises de enxaqueca, a literatura aponta dois factores importantes.

Um será uma presumível deficiência de monoamina oxidase e enzimas de conjugação, permitindo a absorção de tiramina pelo intestino e diminuição do metabolismo hepático, tornando-a disponível em quantidades superiores na circulação.

O segundo factor, recentemente descoberto, aponta para a existência de receptores associados às aminas biogénicas vestigiais (TAAR's), possivelmente envolvidos em circuitos neuronais. Estes receptores pertencem à família de receptores acoplados a proteína G.

No entanto, a sua função específica continua ainda em investigação.

O mecanismo de produção de tiramina é, neste aspecto, o melhor descrito e o mais aceite pela comunidade científico.

Este resulta de processos de fermentação e de amadurecimento, assim como das condições de higiene e manipulação dos alimentos.

A sua produção é efectuada por microorganismos, sendo o *Lactobacillus brevis* o mais fortemente envolvido no processo, existindo outros microorganismos também responsáveis, mas em menor quantidade. A tirosina-descarboxilase específica destes microorganismos é a enzima responsável por este processo.

Para a sua produção é necessária tirosina no meio.

As condições de produção são, também, descritas com alguma certeza, sendo um pH óptimo de 5.0 a 6.0 e a presença de microorganismos produtores de tiramina nas fases precoces da produção.

Assim sendo, um rigoroso controlo de higiene e cuidados a ter na produção destes alimentos pode reduzir significativamente a produção de tiramina.

No entanto, um grande entrave se coloca, dado que a maioria destes alimentos em Portugal são manufacturados pelos produtores, colocando um elevado valor simbólico e cultural neste processo, tornando-se difícil essa correcção.

Trabalho actual

Encontro-me neste momento a pesquisar e a quantificar, através de meios laboratoriais, a concentração de tiramina em alguns alimentos frequentemente utilizados em dietas típicas do nosso país, designadamente certas qualidades regionais de vinho e de queijo, bem como alguns tipos de chocolate. Pretendo assim esclarecer uma matéria que surpreendentemente se mantém ainda em aberto no conhecimento da enxaqueca de causa alimentar em Portugal. Espero ter em breve alguns resultados para apresentar.

Perspectivas futuras

Tornou-se evidente para mim a importância da realização de mais ensaios clínicos em doentes com enxaqueca, para a determinação da sua dieta alimentar e da tiramina eventualmente nela presente, que possa ser responsabilizada como desencadeante das crises de enxaqueca.

A enxaqueca com aura é referida na literatura como a mais propensa a esta precipitação, havendo que realizar estes ensaios com definição clara do tipo de enxaqueca que afecta os pacientes, e selecção de pacientes com enxaqueca com aura.

O doseamento quantitativo de tiramina em variados alimentos, testando a sua variabilidade regional, assume-se como importante neste momento, posteriormente relacionando prevalência e ensaios clínicos de precipitação de crises de enxaqueca com cada um dos diferentes alimentos utilizados.

Quanto ao mecanismo de produção de enxaqueca pela tiramina, importa especificar qual a função destes receptores descritos em todo o mecanismo patogénico, começando pela sua localização exacta, codificação genética, variabilidade inter-individual e actuação nos circuitos neuronais envolvidos.

Bibliografia

Avallone R., Plessi M., Baraldi M. e Monzani A. 1997, 'Determination of Chemical Composition of Carob (*Ceratonia siliqua*): Protein, Fat, Carbohydrates, and Tannins', *Journal of Food Composition and Analysis*, vol. 10, nº 2, pp. 166-172.

Barros, J. 2005, 'Enxaqueca – Clínica e diagnóstico', *Dor*, vol. 13, nº 1, pp 17-21.

Blau, J. N. 1992, 'Classical migraine: symptoms between visual aura and headache onset', *Lancet*, vol. 340, nº 8815, pp 355-6.

Bradley, W. G., Daroff, R. B., Fenichel, G. M., Jankovic, J. 2004, *Neurology in Clinical Practice – The Neurological Disorders*, 4ª Edição, Elsevier, Philadelphia.

Caramona, M. M., Cotrim, M. D., Ribeiro, C. F. e Macedo, T. 1990, 'Monoamine oxidase activity in blood platelets of migraine patients', *Journal of Neural Transmission*, vol. 32, pp 161-4.

Castillo, J., Martínez, F., Corredera, E., Lema, M. e Noya, M. 1995, 'Migraine and histamine: determining histidine in plasma and cerebrospinal fluid during migraine attacks', *Revista de Neurologia*, vol. 23, nº 122, pp 749-51.

Coelho, Rde. S., Gomes, C. M. e Teixeira, R. A. 2006, 'Cerebral vasoreactivity is influenced by the prandial state among migraineurs', *Headache*, vol. 46, nº7, pp 1191-4.

Crawford, P., Simmons, M. e Hooch, J. 2006, 'Clinical inquiries. What dietary modifications are indicated for migraines?', *The Journal of Family Practice*, vol. 55, nº 1, pp 62-3 e 66.

D'Andrea, G., Granella, F., Leone, M., Perini, F., Farrugio, A. e Bussone, G. 2006, 'Abnormal platelet trace amine profiles in migraine with and without aura', *Cephalalgia*, vol. 26, n° 8, 968-72.

D'Andrea, G., Nordera, G. P., Perini, F., Allais, G. e Granella, F. 2007, 'Biochemistry of neuromodulation in primary headaches: focus on anomalies of tyrosine metabolism', *Neurological Sciences*, vol. 28, n° 2, pp 94-6.

D'Andrea, G., Perini, F., Terrazino, S. e Nordera, G. P. 2004, 'Contributions of biochemistry to the pathogenesis of primary headaches', *Neurological Sciences*, vol. 25, n° 3, pp 89-92.

D'Andrea, G., Terrazino, S., Fortin, D., Cocco, P., Balbi, T. e Leon, A. 2003, 'Elusive amines and primary headaches: historical background and perspectives', *Neurological Sciences*, vol. 24, n° 2, pp 65-7.

D'Andrea, G., Terrazino, S., Leon, A., Fortin, D., Perini, F., Granella, F. e Bussone, G. 2004, 'Elevated levels of circulating trace amines in primary headaches', *Neurologia*, vol. 62, n° 10, pp 1701-5.

Fernández, M., Belén Florez, A., Linares, D. M., Mayo, B. e Alvarez, M. A. 2006, 'Early PCR detection of tyramine-producing bacteria during cheese production', *The Journal of Dairy Research*, vol. 73, n° 3, pp. 318-21.

Fernández, M., Linares, D. M., Rodríguez, A. e Alvarez, M. A. 2007, 'Factors affecting tyramine production in *Enterococcus durans* IPLA 655', *Applied Microbiology and Biotechnology*, vol. 73, nº 6, pp 1400-6.

Gravitz, B. P. 1952, 'Clinical observations made during 40-day fasting therapy', *La Semana Médica*, vol. 101, nº 12, pp 411-5.

Guarnieri, P., Radnitz, C. L. e Blanchard, E. B. 1990, 'Assessment of dietary risk factors in chronic headache', *Biofeedback and Self-regulation*, vol. 15, nº 1, pp 15-25.

Holzhammer, J. e Wöber, C. 2006, 'Alimentary trigger factors that provoke migraine and tension-type headache', *Schmerz*, vol. 20, nº 2, pp. 151-9.

Jansen, S. C., van Dusseldorp, M., Bottema, K. C. e Dubois, A. E. 2003, 'Intolerance to dietary biogenic amines – a review', *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, vol. 91, nº 3, pp 233-40.

Joubert, J. 2005, 'Migraine – Diagnosis and treatment', *Australian Family Physician*, vol. 34, nº 8, pp 627-32.

Kanny, G, Bauza, T., Frémont, S., Guillemin, F., Blaise, A., Daumas, F., Cabanis, J. C., Nicolas, J. P. e Moneret-Vautrin, D. A. 1999, 'Histamine content does not influence the tolerance of wine in normal subjects', *Allergie et Immunologie*, vol. 31, nº2, pp 45-8.

Klimek, A. 1982, 'Gastrin levels in patients with migraine and cluster headache', *European Neurology*, vol. 21, nº 5, pp 305-8.

Komprda, T., Burdychová, R., Dohnal, V., Cwíková, O., Sládková, P. e Dvorácková, H. 2008, 'Tyramine production in Dutch-type semi-hard cheese from two different producers', *Food Microbiology*, vol. 25, nº 2, pp 219-27.

Lai, C. W., Dean, P., Ziegler, D. K. e Hassanein, R. S. 1989, 'Clinical and electrophysiological responses to dietary challenge in migraineurs', *Headache*, vol. 29, nº 3, pp 180-6.

Landete, J. M., Pardo, I. e Ferrer, S. 2007, 'Tyramine and phenylethylamine production among lactic acid bacteria isolated from wine', *International Journal of Food Microbiology*, vol. 115, nº 3, pp 364-8.

Leão, A. A. 1986, 'Spreading depression', *Functional Neurology*, vol. 1, nº 4, pp 363-6.

Lewin, A. H. 2006, 'Receptors of mammalian trace amines', *AAPS Journal*, vol. 8, nº 1, pp 138-45.

Machado, J. 2005, 'Enxaqueca – Fisiopatogenia', *Dor*, vol. 13, nº 1, pp 12-13.

Marcobal, A., Martín-Alvarez, P. J., Moreno-Arribas, M. V. e Muñoz, R. 2006, 'A multifactorial design for studying factors influencing growth and tyramine production of the lactic acid bacteria *Lactobacillus brevis* CECT 4669 and *Enterococcus faecium* BIFI-58', *Research in Microbiology*, vol. 157, nº 5, pp. 417-24.

Marcus, D. A., Scharff, L., Turk, D. e Gourley, L. M. 1997, 'A double-blind provocative study of chocolate as a trigger of headache', *Cephalalgia*, vol. 17, nº 8, pp 855-62.

Mather, M. 1997, 'Migraines and tannins – any relationship?', *Headache*, vol. 37, nº 8, pp 529.

McMillin, D. L., Richards, D. G., Mein, E. A. e Nelson, C. D. 1999, 'The abdominal brain and Enteric Nervous System', *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, vol. 5, nº 6, pp 575-86.

Millichap, J. G. 2002, 'The role of diet in migraine headaches', *Noha News*, Vol. 27, nº 3, pp 3-6.

Millichap, J. G. e Yee, M. M. 2003, 'The diet factor in pediatric and adolescent migraine', *Pediatric Neurology*, vol. 28, nº 1, pp 9-15.

Monteiro, J. M. P. 2005, 'Cefaleias', *Dor*, vol. 13, nº 1, pp 6-11.

Monteiro, J. M. P. 2005, 'Enxaqueca – Genética', *Dor*, vol. 13, nº 1, pp 14-16.

Nunes, M.L., Batista, I., Bessa, R., Candeias, M., Ferreira, M.E., Nunes, A.F., Pedro, S., Peres, C., Spranger, M.I., Trigo, M.J. e Valagão M.M. 2005, 'Caracterização do consumo alimentar em Portugal e principais perigos associados', *Relatório do Núcleo Dinamizador – Segurança e Qualidade Alimentar*, INIAP, pp. 62.

Oterino, A., Ruiz-Alegria, C., Castillo, J., Valle, N., Bravo, Y., Cayón, A., Alonso, A., Tejera, P., Ruiz-Lavilla, N., Muñoz, P. e Pascual, J. 2007, 'GNAS1 T393C polymorphism is associated with migraine', *Cephalalgia*, vol. 27, nº 5, pp 429-34.

Palmeira, M. M. 2005, 'Enxaqueca – Tratamento', *Dor*, vol. 13, nº 1, pp 22-24.

Panconesi, A. 2008, 'Alcohol and migraine: trigger factor, consumption, mechanisms. A review', *The Journal of Headache and Pain*, vol. 9, nº 1, pp 19-27.

Peatfield, R. C. 1995, 'Relationships between food, wine, and beer-precipitated migrainous headaches', *Headache*, vol. 35, nº 6, pp 355-7.

Sensenig, J., Johnson, M. e Staverosky, T. 2001, 'Treatment of migraine with targeted nutrition focused on improved assimilation and elimination', *Alternative Medicine Review*, vol. 6, nº 5, pp 488-94.

Strong, F. C. 2000, 'Why do some dietary migraine patients claim they get headaches from placebos?', *Clinical and Experimental Allergy*, vol. 30, nº 5, pp 739-43.

Woolhouse, M. 2005, 'Migraine and tension headache - a complementary and alternative medicine approach', *Australian Family Physician*, vol. 34, nº 8, pp 647-51.

WIKIPEDIA. 2007. *Tyramine* [online]. [Acedido em Outubro 2007]. Disponível na World Wide Web:< <http://en.wikipedia.org/wiki/Tyramine>>

WIKIPEDIA. 2007. *Monoamine neurotransmitter* [online]. [Acedido em Outubro 2007]. Disponível na World Wide Web:< http://en.wikipedia.org/wiki/Monoamine_neurotransmitter>