



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Ciências da Saúde

A influência do Chocolate/Cacau no aparecimento da Enxaqueca

Sara Voss Lima Évora

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

Medicina

(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutora Luiza Augusta Tereza Breitenfeld Granadeiro

Covilhã, Maio de 2014

Agradecimentos

À minha irmã, Rita Voss Lima Évora, a pessoa mais importante na minha vida, com quem posso sempre contar e partilhar tudo o que tenho. Quando estou com ela, tudo está bem e todos os problemas são postos de parte.

Aos meus pais, Eneida Voss e Mário Évora, pelo apoio e amor incondicional. São a minha maior inspiração e é graças a eles que estou aqui, hoje.

Aos meus amigos de Macau, Covilhã, Lisboa, Mundo. Graças a vocês, sou mais feliz.

À Prof. Doutora Luiza Augusta Tereza Breitenfeld Granadeiro, por ter aceite este desafio, por todas as reuniões realizadas ao longo do ano, por todo apoio e pelo telefonema de última hora, muito Obrigada.

.

Prefácio

Em 2012, iniciei o 5º ano do curso de Medicina com o módulo de Cuidados de Saúde Primários, no Centro de Saúde de S. Tiago, Castelo Branco . Realizei o estágio juntamente com uma colega e todas as manhãs presenciávamos as consultas. Foram duas semanas bem aproveitadas com consultas dinâmicas e interessantes, no entanto uma delas despertou-me a atenção.

Uma senhora entrou no consultório com queixas simples de cefaleias, que não melhoravam com a medicação, “atacavam” um lado da cabeça apenas e que agravavam com a luz e som alto.

O Doutor examinou-a e no fim alterou a medicação que a senhora fazia. Já no fim da consulta o doutor perguntou:

“ A senhora costuma comer chocolate?”

“Vou comendo de vez em quando e confesso que gosto muito”

“Então experimente reduzir nas vezes que come para ver se nota alguma diferença”

Fiquei intrigada com a associação. Entretanto a senhora abandonou o gabinete e a minha colega comentou também que a sua irmã deixou de comer chocolate, uma vez que lhe agravava a enxaqueca.

Desejosa de saber o porquê, perguntei ao médico, mas a única resposta que obti foi simples e insatisfatória:

“ Sabe-se que existe uma relação negativa do chocolate com a enxaqueca, no entanto ainda não se sabe o porquê nem a razão. Este é um tema que ainda se encontra em estudo”

Não me bastou mais para me apegar a este tópico e dele desenvolver todo o trabalho e estudo para a minha dissertação.

Qual a relação entre o chocolate e a enxaqueca? Porquê o chocolate? O que causa? Como?

Resumo

Introdução: A enxaqueca é uma doença altamente prevalente, que afecta 6-20% de adultos nos países industrializados. Segundo a Organização Mundial de Saúde, a enxaqueca ocupa o 19º lugar na lista de doenças que condicionam o maior número de anos vividos com incapacidade, para além de que causa um impacto socioeconómico alarmante.

Caracteriza-se por episódios de cefaleias moderadas a severas, tipicamente unilaterais e pulsáteis, agravando-se com actividade física e comumente associadas a náuseas, fotofobia e/ou fonofobia.

Tem início na adolescência e é mais prevalente na mulher, talvez devido causas hormonais.

As enxaquecas estão classificadas em duas grandes classes: enxaqueca com aura e sem aura.

A aura é um conjunto de sintomas neurológicos focais, que antecedem e/ou acompanham as crises de enxaqueca.

Apesar de frequente, a enxaqueca ainda é pouco conhecida, nomeadamente a sua etiologia, fisiopatologia e mecanismo que ainda se baseiam muito em teorias e hipóteses. Pensa-se que o envolvimento de canais iónicos nas membranas dos neurónios, o nervo trigémio, e afectação cortical são os principais componentes da etiopatogenia da doença.

Os factores desencadeantes das enxaquecas estão relacionados com a dieta, stress, alterações do sono e factores hormonais. Dentro dos factores dietéticos os principais causadores são o jejum, álcool, chocolate, vinho tinto e café.

O chocolate é um produto alimentar, muito popular e altamente consumido em todo o mundo, cuja base é proveniente das sementes de cacau. Estas sementes são originárias do fruto da árvore *Theobroma cacao* que seguem um conjunto de manuseamento, transporte e processamento desde os países de produção, Costa do Marfim, Gana, Nigéria, Indonésia, Papua Nova-Guiné e Brasil, até aos restantes continentes. Não se sabe a razão pela qual o chocolate contribui para o desenvolvimento da enxaqueca, no entanto as hipóteses colocadas estão relacionadas com os constituintes do chocolate.

O cacau é constituído por compostos nitrogenados como as metilxantinas: teobromina e cafeína, que actuam como estimulantes do Sistema Nervoso Central, diuréticos e relaxantes musculares.

É altamente rico em flavonóides, epicatequinas, catequinas e procianidinas, polifenóis com propriedades antioxidantes e vasodilatadoras importantes.

Pensa-se que as metilxantinas sejam responsáveis pelo desencadeamento da crise de enxaqueca através da excitação cortical média. Os flavonóides, desencadeiam a vasodilatação, a qual também se propõe ser um contribuinte para o aparecimento de enxaquecas.

A relação entre o chocolate e a enxaqueca encontra-se pouco referenciada na literatura científica e mais estudos são necessários para um melhor conhecimento dos mecanismos envolvidos.

Objetivos: O cacau/chocolate é um alimento popularmente conhecido e consumido mundialmente, de sabor agradável, mas também reconhecido pelas propriedades benéficas para a saúde que apresenta. Apesar de boa conotação, o cacau/chocolate também se encontra associado ao aparecimento de enxaqueca, sendo considerado um factor desencadeante.

Com este trabalho de revisão pretendo:

- Documentar a informação obtida acerca da designação do chocolate como factor desencadeante da enxaqueca.
- Verificar os constituintes que fazem parte o chocolate/cacau e a sua influência no corpo humano.
- Apresentar os mecanismos de acção que ocorrem na enxaqueca
- Verificar e indicar a relação entre o chocolate/cacau e a enxaqueca, bem como os prováveis mecanismos envolvidos.

Métodos: Como metodologia para a realização desta revisão bibliográfica utilizei o motor de busca *PubMed* - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> .

A pesquisa foi efectuada utilizando as seguintes palavras: “Migraine”, “Migraine and trigger factors” “Cocoa and Migraine”, “Cocoa and Human health”, “properties of cacao”, “Theobromine” e “Methylxanthine”.

Como livros de texto utilizei o “International Headache Classification Disorders 3rd Edition” e “Basic Clinical Pharmacology 12th Edition” de Katzung BG, Masters SB e Trevor AJ.

Palavras-chave

Enxaqueca, depressão alastrante cortical, chocolate/cacau, metilxantinas , flavonóides.

Abstract

Introduction: Migraine is highly prevalent disorder, which affects 6-20% of adults living in industrialized countries. The World Health Organization ranks migraine as the 19th most common reason for disability and it's responsible for a wide-ranging socioeconomic impact.

This disorder is characterized by moderate to severe headaches, typically localized to one side of the head, pulsatile which can be worsened by physical activity and is usually associated with symptoms of nausea, photophobia and phonophobia. It commences in adolescence and is more prevalent in women, probably by the role of hormones.

Migraine can be classified in two classes: migraine with or without aura. The aura consists in focal neurological symptoms, which precede or go along with migraine attacks.

Although frequent, migraine is not well known, especially when it comes to aetiology, pathophysiology and action mechanism, which still relies on theories and hypothesis.

It is believed that the involvement of ion channels in membranes of neurons, the trigeminal nerve and cortical allocation are the main components of the disease pathogenesis.

Migraine trigger factors include diet, stress, sleep and hormonal factors. The main dietary triggers are fasting, alcohol, chocolate, red wine and coffee.

Chocolate is a food very popular and a highly worldwide consumed product, whose base is derived from the cocoa beans. These seeds are originating from the *Theobroma cacao* tree that follow a set of handling, transport and processing from the production countries, Côte d'Ivoire, Ghana, Nigeria, Indonesia, Papua New Guinea and Brazil, to the other continents. It is not known why chocolate contributes to the development of migraine, though the assumptions made, relate to the constituents of chocolate.

Cocoa constituents consist of nitrogenous compounds such as methylxanthines: caffeine and theobromine, which act as central stimulants, diuretics, and muscle relaxants to the nervous system.

It is highly rich in flavonoids, epicatechins, catechins and procyanidins, polyphenols with an important role in the antioxidant effect and vasodilatation.

It is thought that methylxanthines are responsible for the onset of a migraine attack through the middle cortical arousal. Flavonoids trigger vasodilation, which is also proposed to be a contributor to the onset of migraine.

The relationship between chocolate and migraine is little referenced in the scientific literature, and further studies are needed to better understand the mechanisms involved.

Objectives: The cocoa / chocolate is a food popularly known and consumed worldwide, with pleasant taste, but also recognized by the beneficial health properties it presents. Despite good connotation, cocoa / chocolate is also associated with the onset of migraine and is considered a triggering factor.

With this revision work I plan to:

- Document the information obtained from the notion of chocolate as a trigger factor of migraine.
- Check the constituents that take part in chocolate / cocoa and its influence in the human body.
- Present the action mechanisms that occur in migraine
- Check and indicate the relation between chocolate / cocoa and migraine as well as probable mechanisms involved.

Methods: The methodology used for conducting this literature review was the search engine PubMed - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> . The search was performed using the following words: "Migraine", "Migraine and trigger factors" "Cocoa and Migraine", "Cocoa and Human health", "properties of cacao", "Theobromine" and "methylxanthine."

The textbooks I used were the "International Headache Classification Disorders 3rd Edition" and "Basic Clinical Pharmacology 12th Edition" by Katzung BG, Masters SB and Trevor AJ.

Keywords

Migraine, cortical spreading depression, chocolate/cocoa, methylxanthines , flavonols.

Índice

| | |
|--|-----|
| Agradecimentos | ii |
| Prefácio..... | iii |
| Resumo | iv |
| Palavras-chave..... | v |
| Abstract..... | vi |
| Keywords | vii |
| Lista de figuras | x |
| Lista de tabelas | xi |
| Lista de Acrónimos..... | xii |
| Introdução..... | 1 |
| 1. Enxaqueca | 3 |
| 1.1 Manifestações clínicas..... | 5 |
| 1.2 Genética | 6 |
| 1.3 Factores desencadeantes | 7 |
| 1.4 Fisiopatologia | 8 |
| 1.4.1 Teoria vascular e neurogénica..... | 8 |
| 1.4.2 Cortical spreading disorder (CSD) | 9 |
| 1.4.3 Transient receptor potencial ankyrin-1 | 10 |
| 1.5 Terapêutica | 10 |
| 1.5.1 Terapêutica da crise aguda | 11 |
| Não específica | 11 |
| Específica | 11 |
| 1.5.2 Futuro da Terapêutica Aguda | 13 |
| 1.5.3 Terapêutica Profiláctica | 14 |
| 1.5.4 Futuro da Terapêutica Profiláctica | 15 |
| 2. Chocolate/Cacau | 17 |
| 2.1 Origem e processamento..... | 17 |

| | |
|---------------------------------|----|
| 2.2 Constituintes | 18 |
| 2.2.1 Metilxantinas..... | 18 |
| 2.2.2 Flavonóides..... | 21 |
| 2.2.3 Aminas Biogénicas | 23 |
| 3. Discussão e Conclusões | 26 |
| Bibliografia..... | 29 |

Lista de figuras

| | |
|--|----|
| Figura 1- Conexões centrais e periféricas do nervo trigémio e seus locais de acção para os triptanos, anticorpos para CGRP e antagonistas dos receptores de CGRP | 16 |
| Figura 2 - Estrutura química das Metilxantinas. A teobromina, a cafeína e a teofilina são derivados da xantina | 19 |

Lista de tabelas

| | | |
|----------|--|---|
| Tabela 1 | Critérios de diagnóstico de enxaqueca sem aura..... | 4 |
| Tabela 2 | Critérios de diagnóstico de enxaqueca com aura..... | 4 |
| Tabela 3 | Mutações nos genes associados à Enxaqueca Hemiplégica Familiar (EHM)..... | 7 |

Lista de Acrónimos

| | |
|------------------|---|
| OMS | Organização Mundial de Saúde |
| 5-HIAA | Ácido 5-hidroxiindolacético |
| 5-HT | Serotonina |
| AEG-1 | <i>Astrocyte elevated gene-1</i> |
| AINES | Anti-inflamatórios não esteróides |
| AMPA | Ácido α -Amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionico |
| AMPc | Adenosina 3',5'-monofosfato cíclico |
| ATP | Adenosina trifosfato |
| Ca ²⁺ | Cálcio |
| CGRP | Péptido relacionado com o gene da calcitonina |
| COMT | Catecolamina-O-metiltransferase |
| CSD | <i>Cortical spreading depression</i> |
| DAC | Depressão alastrante cortical |
| DAG | Diacilglicerol |
| DHE | Dihidroergotamina |
| DL50 | Dose letal média |
| DPOC | Doença pulmonar obstrutiva crónica |
| EAAT2 | Transportador excitatório de aminoácidos 2 |
| EHF | Enxaqueca Hemiplégica Familiar |
| EPP | Extravasamento de proteínas plasmáticas |
| GABA | Ácido gama-aminobutírico |
| GLT-1 | Transportador de glutamato 1 |
| GMPc | Guanosina 3',5'-monofosfato cíclico |
| GWA | <i>Genome wide association</i> |
| IHS | <i>International Headache Society</i> |
| IP3 | Inositol trifosfato |
| K+ | Potássio |
| LDL | Lipoproteína de baixa densidade |
| MAO | Monoamina oxidase |
| MTDH | Metaderina |
| Na+ | Sódio |
| NADPH | Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato |
| NKA | Neuroquinina A |
| ON | Óxido nítrico |
| ONS | Óxido nítrico sintetase |

| | |
|--------|---|
| PACAP | Péptido activador da adenil-ciclase |
| PCR | Proteína C reactiva |
| RA | Receptores de adenosina |
| RM | Ressonância Magnética |
| RNA | Ácido ribonucleico |
| SERT | Transportador de serotonina |
| SNC | Sistema Nervoso Central |
| SNP | Sistema Nervoso Periférico |
| SP | Susbtância P |
| STV | Sistema trigémimo-vascular |
| T3 | Triiodotironina |
| T4 | Tiroxina |
| THBC | <i>Tetrahydro-beta-carbolines</i> |
| TNF | Factor de necrose tumoral |
| TRPA-1 | <i>Transient receptor potencial ankyrin-1</i> |

Introdução

A enxaqueca é uma das doenças neurológicas mais frequentes nos países industrializados (1), afectando cerca de 9% da população geral (2). É responsável por causar um impacto socioeconómico negativo, pois diminui a produtividade do indivíduo afectado, provoca o absentismo laboral e acarreta custos elevados a nível individual, familiar, comunitário e a nível do Sistema Nacional de Saúde (3)(4). Por ser uma doença altamente incapacitante, a enxaqueca ocupa actualmente o 19º lugar na lista de doenças que condicionam o maior número de anos vividos com incapacidade, descrita pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (5). A Comunidade Europeia apresenta um gasto anual estimado da doença em 27 mil milhões de euros, sendo considerada uma das doenças neurológicas mais dispendiosas (4).

As primeiras manifestações de enxaqueca começam tipicamente, na puberdade e atingem o pico entre os 35 e os 45 anos de idade, com uma afectação mais prevalente em indivíduos do sexo feminino (3)(5).

O diagnóstico da enxaqueca obtém-se através da recolha de dados específicos: sintoma do paciente, uma história familiar positiva para a doença e a exclusão de causas secundárias associadas (6). Os sintomas encontram-se inseridos na International Classification of Headache Disorders 3rd Edition, definidos pela International Headache Society (IHS) (7).

Nas últimas décadas a associação do chocolate à saúde e bem-estar voltaram a ser mencionados devido ao estudo dos seus constituintes e propriedades (8).

Sabe-se actualmente que o chocolate é uma grande fonte de antioxidantes, metilxantinas, aminas biogénicas, minerais e outras substâncias, a maioria responsáveis por propriedades benéficas ao nosso organismo, actuando predominantemente no combate ao stress, nas doenças cardiovasculares, na inflamação e nos neurónios (8)(9).

Para além dos efeitos benéficos, a literatura também aborda a existência de efeitos prejudiciais, embora escassos. Alguns artigos apontam para a sensação de azia após o consumo de chocolate, aparecimento de crises de enxaqueca, bem como de reacções alérgicas em algumas crianças (8).

A associação entre o chocolate e a enxaqueca é um tema actual e cada vez mais estudado, uma vez que tem uma relação directa e agravante da doença. Pouco se sabe sobre o mecanismo de acção do chocolate no desenvolvimento da enxaqueca, apenas sabe-se que algumas pessoas têm tendência a desenvolver crises de enxaqueca após o consumo de chocolate.

Estudos incidem principalmente nos constituintes do chocolate e nos efeitos que estes poderão provocar no nosso organismo, como a base de procura para a explicação.

A percepção e conhecimento acerca deste tema são importantes, pois permitir-nos-á saber lidar melhor com doentes que sofrem de enxaqueca, eliminar um factor desencadeante da doença, que possivelmente poderá ser, ou não, o principal causador das crises, e deste modo

proporcionar uma melhor qualidade de vida. Para além disso, irá permitir a obtenção de maior conhecimento acerca desta doença tão incapacitante que é a enxaqueca.

1. Enxaqueca

A enxaqueca é caracterizada como episódios recorrentes de cefaleia, tipicamente unilaterais e pulsáteis, de dor moderada a severa e que podem durar desde horas a dias. Podem ser acompanhadas de queixas gastrointestinais como vômitos e/ou náuseas, pouca tolerância para estímulos sensoriais, como a luz, som e também com o movimento da cabeça. Cerca de 20% dos pacientes diagnosticados com enxaqueca apresentam aura (1), (10), (11).

Este termo, utilizado pela língua Portuguesa e Castelhana provém do árabe *ax-xaqiqâ* (meia cabeça), no entanto é internacionalmente reconhecida do anglo-saxónico e francês como *migraine* (1).

Afecta aproximadamente 10-15% das populações Europeias e dos Estados Unidos da América, bem como 6-20% dos adultos nos países industrializados, Portugal inclusive (1), (11).

Esta doença neurológica ocupa o 19º lugar na lista de doenças que condicionam o maior número de anos vividos com incapacidade, listado pela OMS. Faz parte de umas das maiores causas de ausência laboral, diminuição da produtividade e consumo de Cuidados de Saúde (1). Acarreta custos directos no Sistema Nacional de Saúde, nos indivíduos afectados, nas suas famílias e na comunidade, e custos indirectos pela diminuição da produtividade (12).

Afecta mais as mulheres numa proporção de 3 para 1, em relação aos homens, o que permite considerar a hipótese de que as hormonas femininas ocupam um papel importante na etiologia da doença (1), (11), (12).

Apesar de frequente, a enxaqueca ainda é pouco conhecida, nomeadamente a sua etiologia, fisiopatologia e mecanismo que ainda se baseiam muito em teorias e hipóteses.

O seu mecanismo de acção ainda não está totalmente esclarecido, sabendo-se que existe uma afectação neuronal e vascular. A etiopatogenia da enxaqueca está associada com a modulação anormal de estímulos sensoriais, disfunção do nervo trigémio e suas conexões centrais, bem como com alterações vasculares (13).

O tratamento para combate à enxaqueca deu um grande avanço no século XXI, no entanto existem vários tipos e subtipos que actualmente ainda não dispõem de tratamento eficaz.

As enxaquecas estão classificadas em duas grandes classes: enxaqueca com aura e sem aura (12) (Tabela1) (Tabela 2). A aura surge gradualmente durante 5 a 20 minutos, podendo-se estender até aos 60 minutos (14). A enxaqueca sem aura é caracterizada por crises de cefaleia com uma duração entre as 4 e as 72 horas (14).

Também são divididas em dois subtipos, baseados na frequência de aparecimento das crises de enxaqueca: episódicas ou crónicas. A enxaqueca episódica corresponde a menos de 15 crises de cefaleias por mês. A enxaqueca crónica define-se pelo aparecimento de pelo menos 15 crises num mês, durante 3 meses, das quais 8 cumprem os requisitos de diagnóstico de enxaqueca (6). Anualmente 3 a 14% de doentes com enxaqueca episódica evoluem para crónica (15).

Várias teorias e estudos apontam para diferentes etiopatogenias da crise de enxaqueca, no entanto, um ponto em comum existente na maioria destes estudos aponta para o envolvimento de canais iónicos nas membranas dos neurónios e do nervo trigémio e ainda, a afectação cortical (1)(11-15)

A predisposição genética também não foi suficientemente explorada, no entanto, após alguns estudos, sabe-se que existem mutações específicas, comuns encontradas em pacientes com enxaqueca (1).

Tabela 1 Critérios de diagnóstico de enxaqueca sem aura (13)

| Diagnostic criteria |
|--|
| A. At least five attacks fulfilling B–D |
| B. Headache attacks lasting 4–72 h and occurring <15 days/month (untreated or unsuccessfully treated) |
| C. Headache has at least two of the following characteristics: |
| 1. Unilateral location |
| 2. Pulsating quality |
| 3. Moderate or severe intensity |
| 4. Aggravation by or causing avoidance of routine physical activity (i.e., walking or climbing stairs) |
| D. During headache at least one of the following: |
| 1. Nausea and/or vomiting |
| 2. Photophobia and phonophobia |
| E. Not attributed to another disorder |

Tabela 2 Critérios de diagnóstico de enxaqueca com aura (7)

| Diagnostic criteria |
|--|
| A. At least two attacks fulfilling B–E |
| B. Fully reversible visual and/or sensory and/or speech symptoms but no motor weakness |
| C. Homonymous or bilateral visual symptoms including positive features (i.e., flickering lights, spots, lines) or negative features (e.g., loss of vision) and/or unilateral sensory symptoms including positive features (e.g., visual loss, pins, and needles) and/or negative features (e.g., numbness) |
| D. At least one of the following two: |
| 1. At least one symptom develops gradually over ≥ 5 min and/or different symptoms occur in succession |
| 2. Each symptom lasts ≥ 5 min and ≤ 60 min |
| E. Headache that meets criteria B–D for migraine without aura (1.1 in Table 3) begins during the aura or follows aura within 60 min |
| F. Not attributed to another disorder |

1.1 Manifestações clínicas

Uma crise de enxaqueca completa é caracterizada por 4 fases: Pródromos, aura, cefaleia e pós-dromos.

Os pródromos ou sintomas premonitórios são um conjunto de sinais que precedem as crises e podem surgir horas ou mesmo dias antes das fases seguintes. Estão presentes em 20-60% dos doentes e podem se manifestar como: sensação de fadiga, disfunção cognitiva, sonolência, bocejo incoercível, alterações de humor, depressão, rigidez cervical, apetência para alimentos específicos e retenção hídrica (1), (13).

A aura corresponde a sintomas neurológicos focais que podem ser visuais, sensitivos e/ou motores. Podem preceder, acompanhar ou surgir apenas após as crises. Instalam-se lenta e progressivamente e duram em média 20 minutos, raramente ultrapassando os 60 minutos (1),(13).A progressão é feita de acordo com a representação cortical (1).

Os sinais mais frequentes são os visuais (80%), geralmente com a presença de pontos cegos (escotomas), fotofobia ou perda de visão, seguidos de sinais somato-sensoriais, perturbações da linguagem e articulação de palavras e muito raramente sinais motores, como a hemiparesia. A afasia é o sinal cognitivo mais frequente (1).

A Cefaleia, ou fase álgica é caracterizada por dor de intensidade moderada a severa, de instalação gradual e pulsátil. É unilateral em 60% dos doentes atingindo principalmente a região temporo-orbitária ou hemicraneana, alterando de hemisfério nas diferentes crises. Esta crise ocorre em média 1 a 2 vezes por mês e tem a duração aproximada de 4 a 72 horas em adultos e 2 a 48 horas em crianças. Geralmente surge durante ou após a aura e é agravada com o movimento, esforço físico e mais sensível a estímulos sensoriais (luz, odor, som), levando o doente a procurar um local escuro e silencioso (1), (13).

Tem uma associação frequente a sintomas gastrointestinais: 90% dos doentes apresentam náuseas e um terço têm vômitos (1), (13).

Depressão, fadiga, ansiedade nervosismo, irritabilidade e anorexia são comuns. Sinais que também se podem encontrar descritos são: visão turva, congestão nasal, aumento de apetite, diarreia, cólicas abdominais, poliúria, palidez facial, sensação de calor ou frio e sudorese (13).

Como sintomas menos conhecidos, são descritos a diminuição da concentração, do planeamento e da monitorização de actividades. Alguns doentes apresentam ainda alodinia (1)(13).

A fase posdrómica ou de resolução surge após a cefaleia e as suas manifestações são pouco claras. Sabe-se apenas que já não existe dor e que a sensibilidade para estímulos e alterações cognitivas mantêm-se (1).

1.2 Genética

Hoje em dia reconhece-se uma etiologia multifactorial no desenvolvimento da enxaqueca, e segundo alguns autores, 50% da sua susceptibilidade é devida a factores genéticos (1).

O risco de desenvolvimento da doença entre familiares de 1º grau é superior à população em geral 1,9 vezes para enxaqueca sem aura e 3,8 vezes para enxaqueca com aura (17).

No entanto, ainda são poucos os estudos publicados sobre a componente genética da enxaqueca, e os que existem apresentam resultados não conclusivos.

Estes estudos focaram-se, fundamentalmente, na enxaqueca hemiplégica familiar (EHF) e foi no estudo desta doença que se identificou a primeira mutação genética associada à enxaqueca (18),(19). A EHF foi assim designada como um subtipo de enxaqueca com aura, raro, autossómico dominante, caracterizado pelo aparecimento de hemiplegia durante a fase de aura (18),(19). Nesta doença a aura é geralmente mais prolongada e consiste em alterações visuais temporárias como escotomas, focos de luz, linhas em zig-zag e diplopia (18).

Foram descritas três mutações, em três cromossomas diferentes: 19p13, 1q21-23 e 2q24 (12,18). Estas mutações localizam-se em genes responsáveis pela expressão de proteínas, que integram a estrutura dos canais iónicos reguladores do fluxo de iões através das membranas neuronais e gliais (1),(12).

A subunidade $\alpha 1$ dos canais de cálcio (Ca^{2+}) tipo P/Q está alterada pela mutação no gene CACNA1A, que se localiza no cromossoma 19p13. Estes canais que se encontram no tecido neuronal regulam o fluxo de iões Ca^{2+} para células excitáveis, que por sua vez se encontram envolvidos na libertação de serotonina e glutamato (1),(12).

A subunidade $\alpha 2$ da bomba de Na^+/K^+ -ATPase encontra-se alterada pela mutação no gene ATP1A2, localizada no cromossoma 1q21-23 (1),(12). Os astrócitos são as principais células onde estes canais são expressos. A mutação no gene ATP1A2, está associada a um potencial de repouso mais alto nestas bombas (12). Esta mutação também foi associada à enxaqueca basilar familiar (1).

O gene SCNA1A localizado no cromossoma 2q24 codifica a subunidade $\alpha 1$ dos canais de Ca^{2+} neuronais dependentes de voltagem (1),(12). Estes canais são importantes na formação do potencial de acção nos neurónios (1). Também aqui foram descritas limitações.

Esta relação com canais iónicos das membranas, permite definir a enxaqueca como canalopatia, um grupo de doenças caracterizadas por disfunções do equilíbrio iónico transmembranar, que predispõem à sua maior despolarização ou à maior dificuldade na repolarização (20).

Um recente estudo publicado pela *International Headache Genetics Consortium* relata o primeiro estudo sobre a associação genómica ampla (*genome wide association* - GWA) relacionada com enxaqueca (20). Os estudos da GWA permitem a pesquisa de regiões génicas

associadas às diversas doenças existentes, a um nível genómico, tornando-se um poderoso motor de busca capaz de identificar milhões de polimorfismos de nucleótidos simples (*single-nucleotide polymorphism*) dentro do genoma inteiro (12).

Através de estudos de expressão com ácido ribonucleico (RNA) , foi identificada a partir da linha de células linfoblastóides, uma variante polimórfica denominada rs1835740, na qual uma adenina é trocada por uma guanina. Sugere-se que a predisposição para este alelo estimule a expressão do gene da metaderina (MTDH), também conhecido como *astrocyte elevated gene-1* (AEG-1), situado no cromossoma 8 (20). A MTDH inibe a expressão do transportador excitatório de aminoácidos 2 (EAAT2) também conhecido como transportador de glutamato 1 (GLT-1), que é o principal transportador de glutamato e o responsável por remover o neurotransmissor durante as sinapses (12, 19).

O glutamato é o neurotransmissor excitatório principal no Sistema Nervoso Central (SNC). Esta descoberta contribui para a teoria de que a acumulação de glutamato na fenda sináptica poderá contribuir para a ocorrência de uma crise de enxaqueca, através da excitação neuronal permanente (20).

Tabela 3- Mutações nos genes associados à Enxaqueca hemiplegica familiar (EHM) (12)

| | Gene | Chromosome Location | Protein |
|---------------------|----------------|---------------------|--|
| FHM1 (MIM141500) | <i>CACNA1A</i> | 19p13 | Pore-forming α 1 subunit of neuronal Ca _v 2.1(P/Q type) voltage-gated calcium channels |
| FHM2 (MIM609634) | <i>ATP1A2</i> | 1q23 | Catalytic α 2 subunit of a glial and neuronal sodium-potassium pump |
| FHM3 (MIM602481) | <i>SCN1A</i> | 2q24 | Pore forming α 1 subunit of neuronal Na _v 1.1 voltage-gated sodium channels |

1.3 Factores desencadeantes

Os principais factores desencadeantes, iniciadores das crises de enxaqueca, descritos pelos doentes são: dietéticos, alterações do sono, ambientais, stress, variações hormonais e actividades de esforço (16).

De acordo com Mollaoğlu ,os factores dietéticos mais prevalentes são o jejum, seguido de álcool, chocolate, vinho tinto e café. A falta de sono é a alteração do sono predominante na enxaqueca, os factores ambientais principais são a luz/claridade e o cheiro de tabaco e a actividade de esforço predominante é o exercício físico . O estudo conclui que os factores mais relevantes na crise são o jejum, seguido de stress e falta de sono (16).

Já o estudo Fraga et al. realizado em adolescentes, afirma que os principais factores são os ambientais, seguidos de stress e falta de sono (21).

A diferença nos resultados obtidos é explicada pela etnicidade, clima, dieta e factores socioculturais das diferentes populações em estudo (21).

1.4 Fisiopatologia

O exacto mecanismo fisiopatológico da enxaqueca ainda não está bem esclarecido. Sabe-se que os sintomas surgem da combinação de eventos vasculares e neurológicos, que ocorrem nas meninges e interagem entre si, dando o nome à enxaqueca de doença neuro-vascular (12).

1.4.1 Teoria vascular e neurogénica

Duas teorias acerca da fisiopatologia da enxaqueca foram propostas, independentes uma da outra e historicamente distintas (12).

A teoria vascular foi inicialmente proposta por Thomas Willis, o fundador da Neurologia, durante o séc. XVII, argumentando que as cefaleias seriam causadas pela vasodilatação das artérias cerebrais e meníngeas. Mais tarde, no séc. XX, Graham e Wolff, os primeiros cientistas a estudar as cefaleias em meio laboratorial, complementaram esta teoria, afirmando que a enxaqueca seria um evento vascular constituído por um processo de vasoconstrição cerebral inicial, seguido de vasodilatação (22). Na mesma altura Bayliss, concluiu que as fibras nervosas localizadas no corno posterior da medula espinhal eram capazes de provocar vasodilatação, quando estimuladas por mecanismos que podiam se de origem eléctrica, mecânica, termal ou química (23).

Muitos mais estudos foram realizados, permitindo concluir e explicar o fenómeno da vasodilatação.

Actualmente sabe-se da existência de substâncias químicas específicas, que uma vez libertadas nas terminações nervosas, são responsáveis pela vasodilatação.

Sabe-se também que as células do corno posterior dos primeiros segmentos da medula cervical estão directamente ligados ao gânglio de Gasser, do nervo trigémio, nervo principal implicado no mecanismo da enxaqueca, e acredita-se ser este o ponto de início para toda a fisiopatologia da doença (1). O Gânglio de Gasser, ou gânglio trigeminal é a região de onde se ramificam os três ramos do nervo trigémio, oftálmico, maxilar e mandibular (24). Quando o gânglio é activado, as suas terminações libertam CGRP, neuroquinina A (NKA) e Substância P (SP), desencadeando a vasodilatação (23).

Um estudo recente utilizou a técnica de angiografia por Ressonância Magnética (RM) de alta resolução para observar a vasculatura cerebral de doentes sofredores de enxaquecas, durante as crises de cefaleia. Foi visualizada e relatada a dilatação da artéria meníngea média e a artéria cerebral média no lado hemicraniano onde a dor era sentida e nenhum efeito vascular no lado sem dor (25).

A vasodilatação durante a crise está comprovada, no entanto apesar de fazer parte do mecanismo da enxaqueca, é apenas uma de muitas componentes desta complexa patologia, não conseguindo explicar a sensação de dor, o aparecimento de sintomas durante a fase de aura, entre outros (12).

A teoria neurogénica defende que a enxaqueca é uma consequência de disfunções neuronais, de origem genética, que afecta e inicia uma série de eventos. As disfunções principalmente defendidas pela teoria são a activação do sistema trigémino-vascular (STV) e a depressão cortical alastrante (DAC), derivada do inglês *cortical spreading disorder* (CSD) (26).

O sistema trigémino-vascular, sistema nociceptivo cefálico principal, é composto pelo nervo trigémio, suas fibras nervosas que inervam os vasos meníngeos, localizados na dura-máter, e outras estruturas do tronco cerebral como o tálamo, o núcleo da rafe dorsal, núcleo da rafe magnus, o locus ceruleus, núcleo salivar superior, e outras estruturas extracranianas (1), (27). Ambas as teorias apresentam mecanismos e ocorrências plausíveis, lógicas, algumas comprovadas e até comuns, mas não conseguem explicar totalmente o mecanismo das crises de enxaqueca, de modo que foram integradas, denominando assim, Modelo Neurovascular (12).

1.4.2 Cortical spreading disorder (CSD)

A CSD é um evento electrofisiológico caracterizado por uma onda de despolarização que se propaga lenta e gradualmente pelo córtex cerebral, seguida de um período de inibição cortical (1), (28). Propaga-se no sentido postero-anterior, a uma velocidade de 2-5 mm/min, não respeitando territórios vasculares (1).

Este termo foi primeiramente descrito pelo neuro-fisiologista brasileiro Aristides Leão, em 1943, durante uma investigação sobre a epilepsia (28).

A CSD afecta principalmente o córtex temporo-occipital e poupa as regiões motoras do cérebro, diferenciando-se assim da epilepsia (29). Acredita-se ser a responsável pela activação e sensibilização do sistema trigémino vascular, iniciando uma série de eventos neurais, vasculares e inflamatórios que resultam na sensação de dor (30).

O percurso lento da CSD promove a libertação de potássio (K^+), ácido araquidónico, iões de hidrogénio (H^+) e óxido nítrico (ON), que, atingindo níveis críticos, provocam a activação e sensibilização trigeminal (31). A activação do sistema trigémino vascular resulta na libertação de SP, CGRP, NKA, ON e péptido activador da adenil ciclase (PACAP), pelas terminações sensitivas perivasculares (12). As substâncias vasoactivas e nociceptivas libertadas ao longo deste processo vão ser responsáveis pela vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, extravasamento das proteínas plasmáticas (EPP), inflamação neurogénica estéril, activação plaquetária e por fim, dor (1), (13).

Neste conjunto de processos gera-se um ciclo de retro-alimentação positiva que se pode tornar autónomo, com neurónios sensibilizados que se activam espontaneamente ou com estímulos não dolorosos. A sensibilização caracteriza-se pelo aumento da excitabilidade

neuronal e diminuição do limiar do potencial de acção e é a responsável pela manutenção da dor, durante a enxaqueca (32). A activação neuronal pode ter origem no gânglio de Gasser que se propaga para as terminações meníngeas (sensibilização periférica) ou no complexo trigémico-espinhal, composto pelo núcleo caudal do trigémio e as células do corno posterior (sensibilização central) (1), (32).

1.4.3 Transient receptor potencial ankyrin-1

Os *Transient receptor potencial ankyrin-1* (TRPA-1) são canais iónicos não selectivos, localizados nas terminações aferentes do nervo trigémio, assim como em neurónios localizados nas vias nasais. Estes receptores respondem a uma série de substâncias como bioprodutos do stress oxidativo, derivados de nitrato e bradicinina. A inalação de substâncias externas como o formaldeído e o fumo do tabaco também podem activar os TRPA-1.

Estudos realizados demonstraram que a activação dos TRPA-1, através da inalação de substâncias activadoras, provocava vasodilatação nas meninges e a libertação de CGRP nas terminações do nervo trigémio, dois mecanismos implicados na fisiopatologia da enxaqueca.

Apesar de mais estudos serem necessários, estas proteínas parecem ter um papel contribuinte, para o desenvolvimento da enxaqueca (33).

1.5 Terapêutica

A abordagem terapêutica na enxaqueca é considerada multidimensional e deverá ser iniciada com uma relação médico-doente sólida. A doença deve ser correctamente diagnosticada e se possível, categorizada, tendo o médico conhecimento da frequência das crises, factores desencadeantes, sinais e sintomas acompanhados, severidade da doença, grau de dor e o seu impacto na qualidade de vida do doente. Outro papel essencial do médico é a educação do doente em relação à doença, informação sobre factores que poderão levar à cronicidade e o esclarecimento de qualquer dúvida existente. Quanto maior for conhecimento em relação à doença, mais eficaz será a sua prevenção e melhor será a adesão à terapêutica (1), (13), (34). Após recolhidos todos os dados, o médico deverá criar o plano terapêutico mais adequado às necessidades do doente, de acordo com a sua preferência e com as comorbilidades, caso as apresente (1), (13). As patologias mais frequentemente associadas à enxaqueca são o acidente vascular cerebral, enfarte do miocárdio, angina, epilepsia, depressão, mania e ansiedade (35).

O tratamento da enxaqueca pode ser de forma aguda ou preventiva. O tratamento agudo consiste em aliviar a dor durante as crises e os sintomas associados, enquanto o tratamento preventivo tem o objectivo de diminuir a frequência das crises, podendo por vezes reduzir a duração das crises, como potencializar o efeito da terapia aguda (13).

1.5.1 Terapêutica da crise aguda

A terapêutica aguda é, normalmente adequada à maioria das crises de enxaqueca, não devendo ser realizada mais que duas a três vezes por semana e é mais eficaz quando administrada precocemente às crises (13).

O tratamento agudo pode ser específico ou não específico. A terapêutica aguda não específica abrange um conjunto de fármacos utilizados no tratamento de dor generalizada, por outro lado, a específica é mais eficaz na enxaqueca e outros tipos de cefaleia (13).

Não específica

Os analgésicos e anti-inflamatórios não esteróides (AINES) como o Ácido acetilsalicílico, Ibuprofeno, Naproxeno, Diclofenac e Paracetamol são a principal opção de fármacos sem prescrição médica, por parte dos doentes, devido ao baixo custo e fácil acesso, no entanto a sua eficácia apenas é demonstrada nas cefaleias de dor leve a moderada (13).

A eficácia é explicada provavelmente pela inibição da inflamação neurogenia e pelo efeito analgésico que produzem (1).

Como frequentemente as crises de enxaqueca podem ser acompanhadas de náuseas e vômitos, o uso de antieméticos para estes casos é aconselhado, como a Metoclopramida e Domperidona (1), (13), (34).

O uso de opióides é desaconselhado por estar associado a um aumento da recorrência das crises, no entanto, segundo Schellenberg et al. e Oosthuizen et al. o seu uso é administrado em serviços de urgência, juntamente com outros fármacos, para o alívio da dor na crise aguda (36), (37).

O uso do corticoesteróide Dexametasona, intravenoso ou intramuscular, apesar de não demonstrar eficácia no alívio da dor, apenas benefício na redução da recorrência da crise em 72 horas após administração, é utilizado no serviço de urgência, associado a outros fármacos (37).

Específica

Agonistas de receptores de serotonina

No ser humano existem cinco subtipos de receptores de serotonina (5-HT) : 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT1D, 5-HT1E e 5-HT1F. Os receptores envolvidos no mecanismo de ação da enxaqueca são os 5-HT1B, 5-HT1D e 5-HT1F (38).

Os receptores 5-HT_{1B} localizam-se nos vasos sanguíneos intracranianos e nos neurónios do Sistema Nervoso Central. Os 5-HT_{1D} encontram-se periféricamente na vasculatura da dura-máter e centralmente nos núcleos trigeminais do tronco cerebral. Os receptores 5-HT_{1F} estão localizados nas terminações dos neurónios trigeminais (39).

Os dois principais fármacos abordados, os triptanos e os derivados de ergotamina, têm como alvo estes três receptores. A sua ligação promove o bloqueio da libertação de CGRP, substância P e glutamato, redução da inflamação neurogénica e do extravasamento de proteínas plasmáticas e o bloqueio da transmissão sináptica entre os axónios terminais dos neurónios trigeminais e os seus corpos celulares (13), (40).

Os derivados de ergotamina como a Dihidroergotamina (DHE) foram os primeiros fármacos específicos a serem desenvolvidos, apesar da forte afinidade para os receptores de serotonina, os DHE também possuem afinidade para os receptores adrenérgicos e dopaminérgicos, responsáveis pelos diversos efeitos secundários existentes na utilização destes fármacos como náuseas, vômitos, diarreia, mal-estar geral, disforia, astenia, dores abdominais, câibras musculares e efeitos vasoconstritores potentes (1), (13). O forte poder vasoconstritor destes fármacos impede a utilização por doentes com insuficiência renal ou hepática, sépsis e doença vascular periférica ou cerebral (13).

Actualmente não são a primeira opção terapêutica, tendo sido substituídos pelos triptanos (41).

Os triptanos, ao contrário dos derivados de ergotamina, não possuem afinidade para receptores adrenérgicos e dopaminérgicos, o que leva a uma redução dos efeitos adversos e coloca os triptanos como fármacos de primeira linha o tratamento agudo da enxaqueca (1), (13).

Os efeitos adversos são queixas precordiais, sensação de tontura, rubor ou calor cefálico, parestesias nas extremidades e sensação de fraqueza. Para além destes efeitos existe o risco de os triptanos causarem dependência (1).

Como os derivados de ergotamina, os triptanos também provocam vasoconstrição, tornando-os contra-indicados em doentes com doença vascular isquémica, hipertensão não controlada e com formas mais complicadas de enxaqueca (1).

O Sumatriptano foi o primeiro triptano a ser desenvolvido, seguido de Zolmitriptano, Naratriptano, Rizatriptano, Almotriptano, Frovatriptano e Eletriptano, todos utilizados actualmente (13),(34). São responsáveis pelo alívio da dor, da náusea e dos vômitos (17). Existem em diversos meios de administração: oral, oro-dispersível, intra-nasal, rectal e subcutânea (1).

A forma subcutânea existente apenas para o Sumatriptano e é a mais eficaz de todas, actuando em minutos com uma resposta terapêutica em mais de 80% dos casos, no entanto é a via onde estão incluídos mais efeitos adversos (1), (13), (41).

A via de administração intra-nasal tem um efeito terapêutico superior à via oral, mas é associada comumente a um sabor desagradável (13), (41).

A severidade da cefaleia, o tempo de instalação e a sua duração deverão ser os factores que levam à decisão do triptano mais correcto (13). Quando o modo de instalação é rápido, isto é, em menos de 30 minutos, ou acompanhado de náuseas e/ou vômitos a selecção da via de administração deverá ser não oral (13), (41).

Para o fármaco ser considerado ineficaz, pelo menos duas crises terão de ser tratadas com insucesso. Caso seja ineficaz, a dose e a via de administração deverão ser alteradas e nova tentativa realizada. Se as tentativas falharem, então dever-se-á alterar o fármaco (42).

A utilização do tratamento agudo não deverá exceder os dois a três dias para prevenir o abuso de medicação (42).

Os triptanos apesar de eficazes em grande parte dos casos, ainda não são a terapêutica ideal. A recorrência dos efeitos adversos e a afectação cardiovascular são os principais motivos. Existe a necessidade de novos fármacos que possuam uma maior eficácia e melhor tolerância (13), (41).

1.5.2 Futuro da Terapêutica Aguda

Actualmente novos fármacos encontram-se em desenvolvimento, com diferentes alvos, com o objectivo principal de abranger o tratamento para todo o tipo de enxaquecas. Graças aos estudos e às teorias relativas ao mecanismo de acção da enxaqueca novos fármacos mais eficazes brevemente estarão disponíveis.

Agonistas de 5-HT_{1F}

O Lasmiditan (COL-144) é um fármaco recente, um agonista com forte afinidade para os receptores 5-HT_{1F} em estudo. O seu efeito comprovou ser a inibição do EPP na região dural e a redução da estimulação ganglionar no nervo trigémio. Ao contrário dos triptanos não se observou vasoconstrição num estudo realizado em coelhos. Apesar de resultados satisfatórios, mais estudos serão necessários (43).

Antagonistas de neurotransmissores

Devido à participação importante do CGRP na fisiopatologia da enxaqueca, estudos centrados na sua inibição estão a ser desenvolvidos, nomeadamente na produção de antagonistas selectivos de CGRP.

Os receptores de CGRP estão localizados nos vasos sanguíneos das meninges, gânglios trigeminais e seus neurónios aferentes, substância cinzenta periaquedutal e em outras regiões associadas à enxaqueca (44). Estes antagonistas, ao contrário dos triptanos e derivados de ergotamina, demonstraram ausência de poder vasoconstritor e um reduzido número de efeitos adversos (45), (46).

4 antagonistas de CGRP foram desenvolvidos, de forma independentemente, o Olcegepant, o Telcagepant, o MK-3207 e o BI 44370 (46) .

Apesar de serem eficazes no tratamento agudo da enxaqueca e de demonstrarem redução nos efeitos adversos, alguns foram abandonados (46).

O Olcagepant, o primeiro fármaco a ser desenvolvido, foi abandonado após fase II de estudo, pois apenas podia ser administrado por via intravenosa (46). O Telcagepant, oralmente disponível, encontrava-se em fase III em 6 estudos independentes, no entanto o seu estudo foi terminado pois alguns pacientes apresentavam elevação das transaminases no fígado (47). O MK-3107 também foi abandonado em fases I e II devido a anormalidades hepáticas verificadas nos pacientes (48).

Actualmente os antagonistas dos receptores de CGRP em estudo são o BI-44370 e um recentemente criado, o BMS-927711 (49), (50).

1.5.3 Terapêutica Profiláctica

A terapia profiláctica tem como objectivo reduzir a frequência das crises e possivelmente reduzir também a duração e severidade de cada crise, potenciando o efeito positivo da terapia aguda (51).

Indicações para o uso deste tipo de terapia (52):

- Enxaqueca recorrente que interfere com a qualidade de vida do doente, apesar da utilização de terapêutica.
- Efeitos adversos incapacitantes.
- Cefaleias muito frequentes (mais que 1 vez por semana).
- Escolha do doente, por considerar a terapia habitual insuficiente no seu tratamento.
- Circunstâncias especiais como enxaqueca hemiplégica, frequente, muito prolongada, com auras incomodativas ou crises que apresentem potencial risco de dano neurológico

Os fármacos mais adequados para a profilaxia são os beta-bloqueantes, anti-depressivos tricíclicos e anti-epiléticos. Como segunda linha podem utilizar-se os antagonistas de canais de cálcio, antagonistas de serotonina e AINES.

Os fármacos profilácticos com maior eficácia comprovada são os beta-bloqueantes e os anti-epiléticos Divalproex e Topiramato.

O tratamento deve ser realizado entre 6 a 9 meses, no entanto pode ser prolongado até 12 meses, caso seja necessário (52).

Topiramato

O topiramato foi originalmente desenvolvido para o tratamento da epilepsia, no entanto, estudos realizados comprovaram a sua eficácia também no tratamento da enxaqueca, predominantemente profiláctico (14).

Este facto deve-se à semelhança que a fisiopatologia da epilepsia e da enxaqueca apresentam, permitindo um maior conhecimento no funcionamento da enxaqueca.

Os mecanismos que ocorrem em simultâneo em ambas as doenças são a função anormal dos receptores de Na^+ e de Ca^{2+} , a redução da inibição mediada por GABA, o aumento da excitação pelo glutamato, a diminuição dos potenciais de acção para a hiperexcitabilidade cortical e a componente genética (14).

O mecanismo de acção mais provável do Topiramato incide em alterações que ocorrem no nervo trigémio e córtex, nomeadamente (14), (53), (54):

- Bloqueio de canais de Na^+ e de Ca^{2+} , promovendo a diminuição da libertação de neurotransmissores e da vasodilatação.
- Modulação de receptores de ácido gama-aminobutírico (GABA), potencializando a inibição mediada pelo neurotransmissor.
- Inibição da corrente do ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilsoxazol-4-propionico (AMPA) e cainato, receptores de glutamato, levando à diminuição da excitação do nervo trigémio
- Inibição da actividade da anidrase carbónica, permitindo de modo geral uma redução da actividade excitatória e um aumento na actividade inibitória na neurotransmissão.

Divalproex

O divalproex é um fármaco antiepiléptico que tem como substância activa o divalproato de sódio. O seu mecanismo de acção é pouco conhecido mas sabe-se que está relacionado com o aumento dos níveis de GABA no cérebro. Também está comprovada a sua eficácia no tratamento profiláctico da enxaqueca (13).

1.5.4 Futuro da Terapêutica Profiláctica

Actualmente novos fármacos encontram-se em estudo, com o objectivo de se desenvolverem medicamentos cada vez mais eficazes na prevenção, diminuição da severidade e frequência das crises bem como medicamentos mais específicos para cada tipo de enxaqueca.

Actualmente decorrem ensaios clínicos de fase III com inibidores do CSD, como o Tonabersat, a criação de anticorpos anti-CGRP, que se encontra em estudo, em diversos laboratórios, um dos quais encontra-se neste momento em fase II (13), (55) .

O objectivo num futuro próximo e ideal será o desenvolvimento de fármacos que sejam específicos para cada tipo de enxaqueca. Um longo percurso se encontra pela frente mas cada dia que passa, encontramos-nos mais próximos graças aos estudos e descobertas realizadas diariamente.

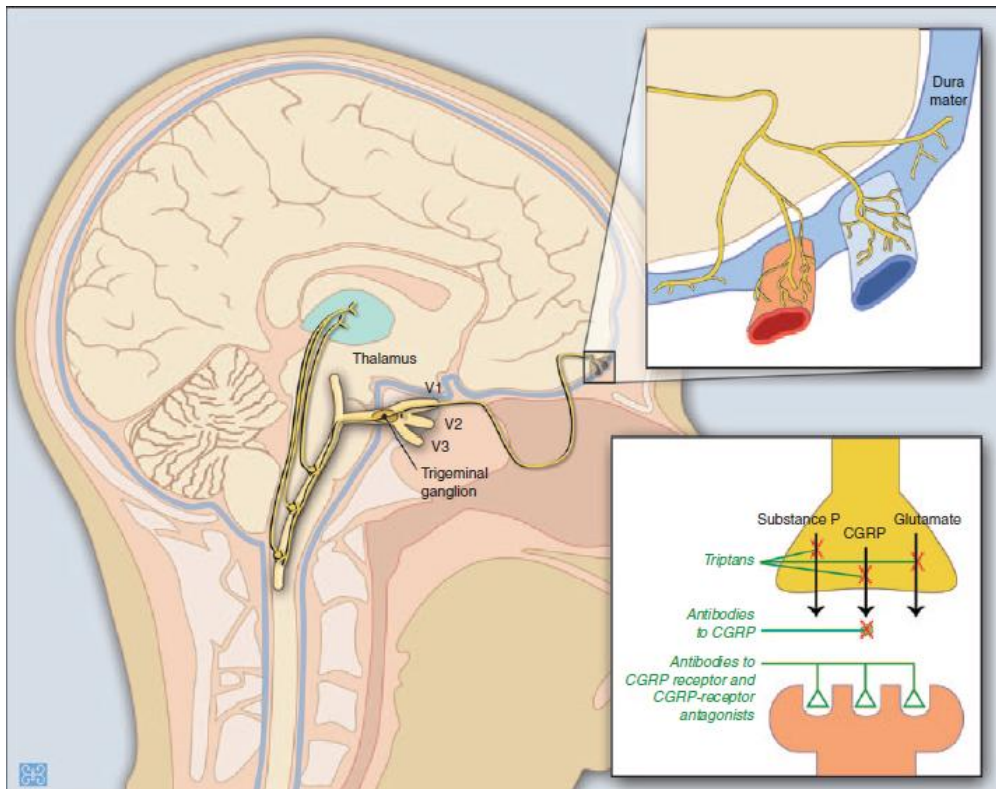


Figura 1- Conexões centrais e periféricas do nervo trigêmeo e seus locais de ação para os triptanos, anticorpos para CGRP e antagonistas dos receptores de CGRP (13).

2. Chocolate/Cacau

2.1 Origem e processamento

As sementes de cacau provêm do fruto da árvore *Theobroma cacao*, cuja forma é semelhante a um abacate e produz cerca de 30 a 50 sementes aproximadamente, submersas numa polpa adocicada(56).

O cacau é originário do México e seu consumo remota desde o tempo dos Maias, Incas e Aztecas, que cultivavam as suas árvores com o intuito de produzir uma bebida a partir das sementes de cacau para propósitos espirituais e medicinais, recebendo o nome de Bebida dos Deuses (8).

No séc. XVI foi introduzido na Europa e América do Norte como produto de luxo afrodisíaco e medicinal, consumido pelas famílias mais abastadas, tendo o seu preço desvalorizado com o aparecimento do chá e café (8).

Nos séc. XVIII e XIX o cacau foi prescrito por médicos em hospitais nos Estados Unidos para o tratamento de doenças infecciosas como a cólera, tuberculose, varicela e febre amarela (57). Na década de 30, séc. XX, o cacau passou de produto medicinal para produto de confecção, na forma de chocolate, um produto mais doce e de sabor agradável (57). Inicialmente o chocolate apresentou uma conotação negativa devido à quantidade de gordura e açúcar que continha, estando fortemente associado à formação de cáries, acne, hipertensão, doenças cardiovasculares e diabetes (8).

Anos mais tarde, nomeadamente em 1996, Waterhouse et al. publicaram um estudo, no qual descrevia a presença de polifenóis, na composição do chocolate, cuja função era uma potente acção anti-oxidante. Este artigo veio revolucionar a área da ciência e da nutrição com um novo conceito para o chocolate/cacau (58).

Após a colheita dos frutos, as sementes e a polpa são removidos e deixados a fermentar, por microrganismos que se multiplicam no açúcar da polpa. Após fermentação as sementes são secadas ao Sol ou em forno de lenha e enviadas para países onde se processam as sementes (59). Actualmente as principais regiões de plantação da *Theobroma cacao* são (60) :

- África (68%): Costa do Marfim, Gana, Nigéria e Camarões
- Ásia/Oceânia (17%): Indonésia, Malásia e Papua Nova-Guiné
- América (15%): Brasil, Equador, Colômbia

A camada mais externa das sementes é removida, para então serem assadas e moídas, obtendo-se o chamado licor de chocolate. A polpa é comestível, no entanto a maioria das populações apenas tem interesse nas sementes (59).

O licor é constituído por 55% de gordura, designada manteiga de cacau, e é a partir desta combinação base que se produzem os chocolates como os conhecemos (61).

Ao retirar a manteiga de cacau do licor, obtém-se o cacau na sua forma pura, utilizada posteriormente na culinária, em bebidas e para produzir o tão conhecido cacau em pó (61).

O chocolate, como conhecemos, é constituído por cacau, manteiga de cacau e açúcar, variando as concentrações de cada produto consoante o fim de produção desejado, e.g. chocolate de leite e chocolate negro (61).

A população em geral tem preferência pelo chocolate de leite, mais doce e habitualmente acompanhado de frutos secos ou bolacha, ao chocolate negro, de sabor mais amargo e menos açucarado (61).

Hoje em dia cada vez mais estudos comprovam o efeito positivo do cacau na saúde das pessoas, nomeadamente a nível cardiovascular. Outras propriedades benéficas foram atribuídas ao chocolate, no combate ao stress, doenças neurológicas e inflamatórias.

2.2 Constituintes

O cacau é constituído por compostos nitrogenados com o nome de metilxantinas, ao qual fazem parte a teobromina e cafeína, que actuam como estimulantes do Sistema Nervoso Central, diuréticos e relaxantes musculares. O cacau é altamente rico em flavonóides, epicatequinas, catequinas e procianidinas, polifenóis de papel antioxidante e vasodilatador importante. Aminas biogénicas como a serotonina, tiamina, tirosina, tiramina, triptofano, feniletilamina e triptamina também se encontram presentes. Outros compostos são igualmente encontrados no cacau, como açúcares, amido, ácidos gordos, anandamina, salsolinol, ácido valérico, *tetrahydro-beta-carbolines* (THBCs) e minerais (8),(9), (62), (63). Os constituintes de conteúdo relevante serão abaixo referidos.

2.2.1 Metilxantinas

As metilxantinas são compostos alcalóides derivados de xantinas, sintetizados em quantidades limitadas por plantas como o chá (folhas), o café (grãos) e o cacau (sementes) dando origem à teofilina, cafeína e teobromina, respectivamente (64), (65). As xantinas pertencem à família das purinas, uma classe produzida por todas as células do corpo humano (65). A adição de um grupo metil, leva à formação das metilxantinas (64).

A principal cascata de biossíntese inicia-se com:

Xantosina → 7- Metilxantosina → 7- Metilxantina → Teobromina → Cafeína → Teofilina (64)
(Figura 2)

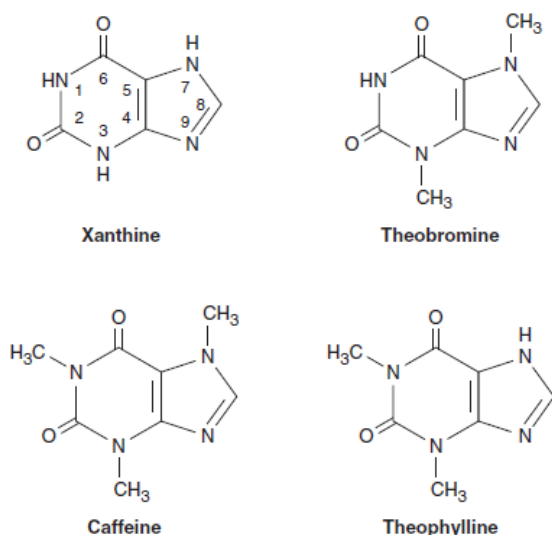


Figura 2 - Estrutura química das Metilxantinas. A teobromina, a cafeína e a teofilina são derivados da xantina (66).

Diversos mecanismos foram propostos para a acção das metilxantinas, no entanto nenhum foi totalmente comprovado

De acordo com Franco et al., estudos feitos por vários autores relataram 4 mecanismos exercidos pelas metilxantinas: regulação dos níveis de Ca^{2+} intracelular, inibição de fosfodiesterases, modulação dos receptores de GABA e antagonismo dos receptores de adenosina (RA). A activação da libertação de Ca^{2+} intracelular ocorre apenas quando concentrações muito elevadas de metilxantinas são consumidas (65).

Altas concentrações de metilxantinas também são necessárias para que a inibição de fosfodiesterases se desencadeie (65). As fosfodiesterases são enzimas responsáveis pela degradação de adenosina 3',5'-monofosfato cíclico (AMPC) e guanosina 3',5'-monofosfato cíclico (GMPC), logo, a sua inibição irá resultar em concentrações elevadas destes nucleótidos cíclicos (66). O AMPC é responsável por inúmeras funções celulares, algumas das quais, a estimulação da função cardíaca, o relaxamento da musculatura lisa e a redução da actividade do sistema imunitário (66).

A afinidade das metilxantinas para os receptores GABA é muito reduzido, concluindo assim, que os primeiros três mecanismos apesar de presentes, não são suficientes para iniciar processos relevantes no nosso organismo (65). O efeito a altas concentrações será possível aquando da toma de medicamentos ou suplementos ricos em metilxantinas, e não através do consumo de produtos alimentares (65)

A acção predominante das metilxantinas resume-se então, ao antagonismo de RA, actuando como bloqueadores naturais destes receptores (65). Os RA pertencem à superfamília de receptores acoplados à proteína G e modulam a actividade da adenil ciclase, enzima responsável pela catalisação da adenosina trifosfato (ATP) em AMPC (67).

São encontrados no SNC, sistema cardiovascular e sistema imunitário (63-65) e exercem funções a nível da inflamação, fluxo sanguíneo e diferenciação celular (66).

Efeitos das metilxantinas

Sistema Nervoso Central : Em doses leves a moderadas provocam a excitação cortical média levando a um maior estado de alerta e diminuição da fadiga. Em doses mais elevadas podem causar nervosismo e insónias (66).

Cardiovasculares : As metilxantinas têm efeitos inotrópicos e cronotrópicos positivos, ou seja, provocam o aumento da força de contracção e frequência cardíacas respectivamente, quando administradas em doses baixas, devido à inibição pré-sináptica dos receptores de adenosina. As doses mais elevadas promovem a inibição das fosfodiesterases, que aumentam os valores de AMPc e conseqüentemente também a mobilização de Ca^{2+} . Observamos assim, taquicardia e subida da tensão arterial. Em doses muito elevadas, estes agentes provocam relaxamento do músculo liso, excepto nos vasos sanguíneos cerebrais, que se contraem. As metilxantinas diminuem também a viscosidade do sangue, mecanismo ainda pouco conhecido (66).

Gastrointestinal: Estimulam a secreção de ácido gástrico e de activação de enzimas digestivas (66).

Renais: As metilxantinas, especialmente a teofilina, têm acção diurética. Este efeito verifica-se devido ao aumento da filtração glomerular, em conjunto com a redução da reabsorção tubular de Na^+ (66).

Músculo liso: Para além de relaxarem a musculatura lisa, as metilxantinas, em doses suficientes, inibem a libertação de histamina induzida por antigénios no tecido pulmonar. São responsáveis pela broncodilatação, propriedade que permite o seu uso em fármacos para o tratamento da Doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), asma, bronquite e outras doenças respiratórias (66).

Metilxantinas e cacau

O cacau é a maior fonte natural de teobromina, com pequenas quantidades de cafeína também presentes e vestígios de teofilina. O conteúdo das metilxantinas varia consoante o tipo de chocolate, bem como o seu processo de fermentação (65).

Um estudo recente realizado por Trognitz et al. calculou a concentração de cafeína e teobromina em cacau fermentado e não fermentado, a partir de 100 plantas de cacau, com 9 genótipos diferentes, na Nicarágua, em que a concentração de teobromina sempre superou a de cafeína, com um ratio de teobromina/cafeína em 1,9 para 10,6 (68) .

A teobromina é tóxica para uma grande variedade de mamíferos, como o cão, no entanto nos humanos as metilxantinas apresentam um nível de toxicidade muito baixa. Um estudo feito em ratos mostrou que a dose oral letal média (DL50) para teobromina é mais elevada (1265 mg/kg) do que para a cafeína (192 mg/kg). Estes valores são semelhantes para os humanos (65), (69).

Tabela 4 - Quantidade de Metilxantinas em produtos contendo cacau (65)

| Source | Theobromine | Caffeine | Theophylline |
|---|-------------|----------|--------------------------|
| Raw ground paste (mg/kg) | 33,000 | 5600 | 200 |
| Roasted ground paste (mg/kg) | 36,000 | 330 | Below limit of detection |
| Cacao ^a (mg/kg) | 26,000 | 2400 | Not determined |
| Cacao butter ^a (mg/kg) | 140 | 400 | Not determined |
| Cacao ^a (mg/kg) | 4621 | 489 | Below limit of detection |
| Baking chocolate ^a (mg/kg of sample) | 10,040 | 1580 | Below limit of detection |
| Milka chocolate ^a (mg/kg of sample) | 1004 | 56 | Below limit of detection |
| Dark chocolate ^b (mg/kg) | 5000–7500 | 625–875 | Not determined |

2.2.2 Flavonóides

Os flavonóides pertencem à classe dos polifenóis, um grupo de substâncias químicas caracterizadas pela presença de mais que um grupo fenólico . Têm baixo peso molecular e são encontrados em frutas, flores, vegetais e alimentos processados como o cacau, chá e vinho (70).

No cacau os flavonóides existem sob a forma de monómeros - epicatequinas e catequinas - e de oligómeros - procianidinas ou proantocianidinas (63).

Estas substâncias apresentam diversas propriedades como efeito antioxidante, anti-lipídico, anti-hipertensor, anti-plaquetário e efeito anti-inflamatório (62).

Acção antioxidante

Um efeito importante, observado no nosso organismo, é a reacção do óxido nítrico com o radical livre superóxido, originando o anião peroxinitrito. A formação de peroxinitrito diminui a quantidade necessária de ON promovendo uma má função celular do músculo liso no relaxamento dos vasos.

O superóxido é formado nas cadeias respiratórias mitocondriais, pela xantina oxidase, citocromo P450 e por duas enzimas, a NADPH oxidase e a óxido nítrico sintetase (ONS) (63).

Os flavonóides presentes na circulação têm a capacidade de elevar a concentração vascular de ON interferindo na sua reacção com o superóxido através da inibição da NADPH oxidase , pela optimização da produção de ON através da ONS, pela captação de superóxido e outros oxidantes que danificam componentes celulares e por fim pela modificação de eventos relacionados com a membrana celular que intervêm na reacção ON-superóxido (63).

Os flavonóides inibem ainda a produção de superóxido activando os leucócitos polimorfonucleares, células também implicadas no início e manutenção da inflamação (62).

Lipoproteína de baixa densidade

Está descrito que a oxidação das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) tem um papel importante no desenvolvimento de aterosclerose (63).

O consumo de cacau está associado a uma diminuição do risco de aterosclerose bem como de doenças cardiovasculares devido à actuação a nível dos valores de LDL.

Segundo Galleano M et al. um estudo demonstrou uma diminuição de até 15% dos valores de LDL em pacientes que consumiram cacau em pó diariamente, durante 4 semanas.

Pensa-se que este fenómeno ocorre, pois os flavonóides actuam através dos mecanismos de inibição da absorção de colesterol no tracto GI, inibição da biossíntese LDL no fígado, supressão da secreção da apolipoproteína B100 e aumento da expressão de receptores de LDL, ambos no fígado também.

Pensa-se que para além destes mecanismos, a acção antioxidante dos flavonóides poderá influenciar a descida dos níveis de LDL, pelo recrutamento de substâncias oxidativas na superfície da LDL e também pela acção quelante de metais catalisadores que participam na formação de radicais livres. Uma outra hipótese de mecanismo antioxidante será alteração da superfície de LDL diminuindo a susceptibilidade à oxidação (63).

Função endotelial e Hipertensão

A vasodilatação é um dos eventos mais descritos, quando se associa os flavonóides ao consumo de cacau. De acordo com Galleano M et al. diversos estudos e testes realizados chegam à mesma conclusão: o consumo frequente de cacau está associado a uma diminuição na pressão arterial (63).

Os flavonóides promovem a vasodilatação pelo aumento da biodisponibilidade de ON, diminuindo também a tensão arterial (71).

Um estudo realizado por Neukam et al. , pesquisou a associação entre o fluxo sanguíneo e os flavonóides através do consumo de uma bebida contendo cacau, em mulheres, durante 12 semanas. A associação foi considerada positiva, demonstrando um aumento do fluxo sanguíneo no tecido cutâneo e subcutâneo (72).

Segundo Nehlig et al. estudos independentes, utilizando ultra-sonografia de Doppler transcranial e RM verificaram o aumento do fluxo sanguíneo cerebral na substância cinzenta, após o consumo de cacau. Pensa-se que este fenómeno contribui para uma melhor função cognitiva, pois para além da vasodilatação, o aumento de sinais em algumas regiões cerebrais foram visualizados (9).

Pode-se dizer então que os flavonóides têm um efeito cardioprotector e cognitivo (9), (63).

Função anti-plaquetária e Trombose

A activação plaquetária é um evento predominante na coagulação, relacionada com o desenvolvimento de trombose e, a longo termo, no aparecimento de doenças cardiovasculares (63).

A função plaquetária é determinada pela medição da agregação plaquetária, libertação de ATP e pela expressão de antigénios dependentes de activação (62), (63).

Galleano M et al. e Andújar let al. demonstram em diversos estudos que vieram a comprovar o poder dos flavonóides presentes no cacau na diminuição da acção plaquetária (62), (62). Os resultados na sua maioria apresentaram diminuição na adesão e agregação plaquetária. A teoria aponta para o poder antioxidante dos flavonóides, que garante um aumento da biodisponibilidade de ON, potenciando as suas acções, uma das quais a inibição plaquetária (63). Pensa-se também que os flavonóides têm a capacidade de reduzir a expressão induzida por ADP da conformação activa das proteínas de superfície das glicoproteínas IIb/IIIa (62).

Propriedades anti-inflamatórias

Diversos estudos comprovam a redução da resposta inflamatória, no entanto não se sabe ao certo o mecanismo. Foi descrita uma associação inversa entre o consumo de cacau e a inibição de mediadores pró inflamatórios, como a PCR, leucotrienos plasmáticos, factor tumoral de necrose (TNF) , proteína quimioattractiva de monócitos 1 e factor nuclear-kB (62), (63).

2.2.3 Aminas Biogénicas

As aminas biogénicas encontradas no cacau são a serotonina, tirosina, triptofano, tiamina, feniletilamina e triptamina. A concentração destes compostos, aumenta durante o processo de fermentação do cacau e diminui durante a cozedura das sementes (9). As aminas de especial importância são a Serotonina e a Tiramina.

Serotonina

A serotonina é um neurotransmissor importante, que participa no processo de aglutinação das plaquetas e pensa-se ter um papel preponderante nas enxaquecas, bem como outras condições clínicas.

É sintetizada em sistemas biológicos a partir do aminoácido L-triptofano pela hidroxilação do anel, seguido de descarboxilação desse mesmo aminoácido. Após síntese, as aminas livres são armazenadas ou rapidamente inactivadas, através do processo de oxidação pela monoamina oxidase (MAO) (73).

Cerca de 90% da serotonina é encontrada nas células enterocromafins, no tracto GI. Também funciona como precursor da melatonina na glândula pineal. No sangue, encontra-se nas plaquetas, as quais concentram as aminas, com o objectivo de activar o mecanismo de transporte de serotonina (SERT).

A serotonina também é encontrada no núcleo de rafe, que contém corpos celulares dos neurónios serotoninérgicos que sintetizam, armazenam e libertam serotonina como transmissores.

É metabolizada pela MAO e o produto intermediário, ácido 5-hidroxiindoleacético, é posteriormente oxidado pela aldeído desidrogenase para ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA). A excreção de 5-HIAA serve de medição para a quantidade de serotonina sintetizada no organismo (73).

Mecanismo de acção

As acções da serotonina são mediadas por um número elevado de receptores de membrana. Estão identificados 7 famílias de subtipos do receptor 5-HT (classificados de 1 a 7), as quais 6 envolvem receptores associados à proteína G e a canais iónicos (73).

Sistema Nervoso Central: Como a histamina, a serotonina é um potente estimulador de dor e de irritação das terminações nervosas dos nervos sensoriais, responsáveis pelos sintomas causados pela picada de um insecto ou de determinadas plantas.

A serotonina é também um potente activador das terminações quimiosensitivas localizadas na vasculatura coronária. A activação dos receptores 5-HT₃ destas terminações está associada ao reflexo quimiorreceptor, também conhecido como reflexo Bezold-Jarisch. O reflexo consiste em bradicardia e hipotensão, no entanto a sua fisiologia é incerta.

Respiratório: A serotonina tem um efeito estimulante reduzido no músculo liso bronquial e facilita a libertação de acetilcolina pelas terminações nervosas vagais dos brônquios.

Cárdio-circulatório: A serotonina provoca directamente a contracção do músculo liso vascular, predominantemente pelos receptores 5-HT₂. Nos seres humanos a serotonina é um potente vasoconstritor, com excepção ao músculo esquelético e coração, cujo efeito é a vasodilatação. É também responsável pela venoconstrição e agregação de plaquetas.

Gastrointestinal : O tónus e o peristaltismo do músculo liso gastrointestinal são fortemente potenciados pela serotonina (73).

Tiramina

Subproduto normal do metabolismo da tirosina no organismo e também é encontrado em alguns alimentos fermentados. Tem baixa disponibilidade e é rapidamente metabolizada pela MAO. O seu espectro de acção é semelhante ao da noradrenalina (74).

Doentes tratados com inibidores de MAO, particularmente da isoforma A, o efeito da tiramina é intensificado, provocando subida da pressão arterial, e possivelmente o aparecimento de enxaquecas. Este evento ocorre devido à maior biodisponibilidade da tiramina e à acumulação de catecolaminas nos neurónios (74), (75).

Ácidos Gordos

A parte gorda do cacau corresponde à manteiga de cacau e é constituída aproximadamente por 33% de ácido oleico (monossaturada), 25% de ácido palmítico (saturada) e 33% de ácido esterático (saturada) .

O ácido oleico apresenta um efeito benéfico para a saúde , diminuído os níveis lipídicos. As gorduras saturadas, elevam o colesterol total e o níveis de LDL, no entanto o ácido esterático, curiosamente, não parece ter qualquer efeito nos níveis lipídicos. Não se sabe o mecanismo e estudos são necessários para melhor compreensão (8).

3. Discussão e Conclusões

A enxaqueca, uma doença neurovascular, que afecta aproximadamente 9% da população mundial, considerada a 19ª doença no mundo com mais anos vividos com incapacidade, tem vindo a ser cada vez mais conhecida e cada dia que passa novas informações vão sendo acrescentadas à sua definição (1), (14). A noção de enxaqueca evoluiu, partindo da ideia de ser originária de causas sobrenaturais, até ser correctamente caracterizada como um distúrbio neurológico, mundialmente reconhecido, diagnosticado e tratado (12). Durante esse processo, a definição de enxaqueca passou por diversas etapas, partindo de uma simples cefaleia, até a um mundo de subtipos de enxaqueca que conhecemos hoje em dia.

A prova disso é a quantidade de artigos publicados sobre a doença, livros escritos, uma diversidade imensa de terapêuticas, hoje em dia disponíveis, um conjunto de técnicas e guias para um correcto diagnóstico e por fim a existência de uma Classificação Internacional de Distúrbios de Cefaleias (The International Classification of Headache Disorders), que se encontra constantemente em actualização. Neste momento encontra-se na sua terceira edição.

A relação entre a enxaqueca e o chocolate tem sido questionada, no entanto poucos estudos estão descritos. Ainda não se consegue distinguir claramente o papel do chocolate na enxaqueca, se de facto actua como um factor desencadeante, ao qual afecta pessoas geneticamente predispostas para a enxaqueca, ou se de alguma forma é a causa para o aparecimento e desenvolvimento da doença. Não existe um mecanismo que justifique e que possa esclarecer todas as dúvidas. Pequenos passos são dados diariamente em busca desta questão pertinente.

A dificuldade em estabelecer uma relação concreta, derivou da limitação de artigos disponíveis.

Como perspectivas futuras, proponho a realização de estudos que tenham como objectivo a documentação de sinais e sintomas em doentes que sofram de enxaqueca, antes, durante e após remoção do chocolate/cacau na dieta, durante um período de tempo, para que se possam obter mais dados e evidências acerca da relação entre o chocolate/cacau e a enxaqueca.

De acordo com a revisão de artigos que realizei, deparei com possíveis teorias explicativas do mecanismo, todas elas associadas a constituintes do cacau e aos efeitos provocados no nosso organismo:

Segundo Fraga MDB et al. a hipótese de Lambert demonstra que a maioria dos factores desencadeantes de enxaqueca provocam a excitação cortical dos neurónios, levando a uma resposta inibitória na substância negra periaqueductal e do núcleo magno da rafe, através do núcleo trigeminal (21). Uma outra hipótese no mesmo artigo, defende que os factores

desencadeantes poderão provocar a CSD numa pessoa com um córtex hiperexcitável pré-existente, iniciando assim o mecanismo da dor (21).

A excitação neuronal por parte do chocolate parece plausível, pois um dos constituintes principais do cacau são as metilxantinas, predominantemente a teobromina e a cafeína, em menor quantidade. Estes compostos são responsáveis por provocar a excitação cortical média, levando o indivíduo a um maior estado de alerta e a uma menor sensação de fadiga (66). A excitação desencadeada poderá ser a responsável pela estimulação do núcleo trigémino e originar o CSD.

Segundo Nehlig as aminas biogénicas existentes no chocolate, habitualmente são metabolizadas pelas oxidases de monoamina (MAO) e não afectam a saúde de indivíduos saudáveis. No entanto, em indivíduos com deficiência de MAO, o efeito das aminas é expresso, provocando enxaquecas e a subida da tensão arterial (9)

De acordo com Peatfield R et al. escrito em 1983, a tiramina está presente numa grande variedade de alimentos e quando consumido provoca uma reacção hipertensiva em indivíduos que estejam a fazer medicação inibidora da enzima MAO (75) . Peatfield faz referência ao trabalho de Hanington, que defende a teoria de que a tiramina pode ser uma causa provável de enxaqueca associada à alimentação. Sugeriu também que pessoas com deficiência de MAO poderão estar mais susceptíveis a desenvolver enxaqueca. Este autor faz referência à existência de uma deficiência transitória de MAO durante uma crise de enxaqueca, descrita por Sandler (75).

Mais recentemente, D'Andrea G et al. especula sobre o papel predominante das aminas biogénicas na enxaqueca, no que diz respeito a uma alteração do metabolismo da tirosina. Segundo a sua explicação, esta anomalia é responsável pela produção não fisiológica de noradrenalina, dopamina, aminas biogénicas e de glutamato, que podem activar o sistema trigeminal responsável pela libertação de CGRP, desencadeando assim o mecanismo das crises de enxaqueca (76).

O facto de se referenciar a tiramina como causadora de enxaquecas desde há pelo menos 20 anos, e agora recentemente, leva à hipótese de haver uma forte ligação, no entanto, mais estudos são necessários.

As mutações verificadas em genes da EHF, promovem a alteração da função normal de canais iónicos moduladores da excitabilidade ou inibição dos neurónios. Os três mecanismos dos canais alterados pelas mutações dos genes CACNA1A, ATP1A2 e SCNA1A na EHS são, respectivamente: hiperexcitabilidade dos neurónios com libertação de serotonina e glutamato, potencial de repouso mais alto e o aumento de despolarizações neuronais e diminuição das repolarizações. Estes mecanismos contribuem para uma hiperexcitação nos neurónios, que por sua vez poderão desencadear o CSD (12), (1).

De acordo com a fisiopatologia da enxaqueca, um dos mecanismos que ocorre, já estudado e verificado imagiologicamente, é a vasodilatação. Este fenómeno é coincidente com um dos efeitos importantes dos flavonóides: a vasodilatação por aumento da biodisponibilidade de ON (63), (66). Possivelmente este não será o efeito principal desencadeante da crise mas um contribuinte, principalmente se o individuo já estiver predisposto a sofrer de crises de enxaqueca.

Apesar deste trabalho alcançar resultados não conclusivos, aprendi algo que levarei comigo sempre. O caso clínico que presenciei despertou-me a atenção para relação entre a enxaqueca e o chocolate. Pesquisei exaustivamente a literatura científica, à procura de respostas e explicações, que nem o próprio médico me soube explicar. Iniciei este trabalho com a ideia de que tinha de alcançar um conclusão, pois a Medicina de hoje em dia, segue muito o princípio da Medicina baseada na evidência, na aplicação do método científico para explicação de mecanismos, na visão mais racional e menos sensível da doença e do tratamento. No entanto aprendi que nem tudo funciona assim. Pelo contrário, apercebi-me que apenas essa componente não é suficiente para se ser um bom médico. Percebi que na prática clínica devemos encarar o doente e a doença de uma forma mais sensível e mais humana. O melhor exemplo para mim foi a história da senhora que entrou no consultório com cefaleias frequentes que não cediam à medicação e, para além de ser alterada a terapêutica, o principal conselho dado pelo médico foi a eliminação do chocolate na sua dieta, durante um determinado período de tempo.

Mesmo não sabendo o porquê do chocolate promover o aparecimento de enxaquecas em algumas pessoas, o médico utilizou a melhor arma que tinha, a sua própria experiência na prática clínica. Não tive a oportunidade de seguir a doente, posteriormente, mas gosto de acreditar que o corte no chocolate de facto ajudou a senhora.

Bibliografia

1. Martins IP. ENXAQUECA Da Clínica para a Etiopatogenia. 2009;
2. MacGregor EA, Brandes J, Eikermann A. Migraine prevalence and treatment patterns: the global Migraine and Zolmitriptan Evaluation survey. *Headache*. 2003;43:19-26.
3. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007;68:343-9.
4. Stovner LJ. Headache epidemiology: how and why? *J Headache Pain*. 2006;7:141-4.
5. Menken M, Munsat TL, Toole JF. The global burden of disease study: implications for neurology. *Arch Neurol*. 2000;57:418-20.
6. Mueller LL. Diagnosing and managing migraine headache. *J Am Osteopath Assoc*. 2007;107:ES10-S16.
7. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* [Internet]. 2013;33:629-808.
8. Latif R. Chocolate/cocoa and human health: a review. *Neth J Med* [Internet]. 2013 Mar;71(2):63-8.
9. Nehlig A. The neuroprotective effects of cocoa flavanol and its influence on cognitive performance. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2013 Mar [cited 2014 May 13];75(3):716-27.
10. Robertson CE, Garza I. Critical analysis of the use of onabotulinumtoxinA (botulinum toxin type A) in migraine. *Neuropsychiatr Dis Treat* [Internet]. 2012 Jan;8:35-48.
11. Durham PL, Garrett FG. Neurological mechanisms of migraine: potential of the gap-junction modulator tonabersat in prevention of migraine. *Cephalalgia*. 2009;29 Suppl 2:1-6.
12. Gasparini CF, Sutherland HG, Griffiths LR. Studies on the pathophysiology and genetic basis of migraine. *Curr Genomics* [Internet]. 2013 Aug;14(5):300-15.
13. Silberstein SD. Emerging target-based paradigms to prevent and treat migraine. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2013;93:78-85.
14. Minton GC, Miller AD, Bookstaver PB, Love BL. Topiramate: safety and efficacy of its use in the prevention and treatment of migraine. *J Cent Nerv Syst Dis* [Internet]. 2011 Jan [cited 2014 May 12];3:155-68.
15. Lipton RB, Bigal ME. Migraine: epidemiology, impact, and risk factors for progression. *Headache*. 2005;45 Suppl 1:S3-S13.
16. Mollaoğlu M. Trigger factors in migraine patients. *J Health Psychol* [Internet]. 2013 Jul;18(7):984-94.
17. Garza I. WOLFF'S HEADACHE AND OTHER HEAD PAIN, 8TH EDITION. *Neurology*. 2008. p. 1462-1462.

18. Carrera P, Stenirri S, Ferrari M, Battistini S. Familial hemiplegic migraine: a ion channel disorder. *Brain Research Bulletin*. 2001. p. 239-41.
19. Van den Maagdenberg AMJM, Haan J, Terwindt GM, Ferrari MD. Migraine: gene mutations and functional consequences. *Curr Opin Neurol*. 2007;20:299-305.
20. Anttila V, Wessman M, Kallela M, Palotie A. Towards an understanding of genetic predisposition to migraine. *Genome Medicine*. 2011. p. 17.
21. Fraga MDB, Pinho RS, Andreoni S, Vitale MSDS, Fisberg M, Peres MFP, et al. Trigger factors mainly from the environmental type are reported by adolescents with migraine. *Arq Neuropsiquiatr [Internet]*. 2013;71:290-3.
22. Eadie MJ. The pathogenesis of migraine - 17th to early 20th Century understandings. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2005. p. 383-8.
23. Geppetti P, Rossi E, Chiarugi A, Benemei S. Antidromic vasodilatation and the migraine mechanism. *The Journal of Headache and Pain*. 2012. p. 103-11.
24. Longo, Dan . Fauci ,Anthony . Kasper ,Dennis . Hauser S. JLLJ. *Harrison Principios de Medicina Interna. Harrison Principios de medicina interna [Internet]*. 2012. p. 1776-89.
25. Asghar MS, Hansen AE, Amin FM, van der Geest RJ, Koning P van der, Larsson HBW, et al. Evidence for a vascular factor in migraine. *Ann Neurol*. 2011;69:635-45.
26. Edvinsson L, Villal??n CM, Maassenvandenbrink A. Basic mechanisms of migraine and its acute treatment. *Pharmacology and Therapeutics*. 2012. p. 319-33.
27. Goadsby P, Lipton R, Ferrari M. 012402 Migraine – Current Understanding and Treatment. *English J [Internet]*. 2002;346:257-70.
28. Teive HAG, Kowacs PA, Maranhão Filho P, Piovesan EJ, Werneck LC. Leao’s cortical spreading depression: from experimental “artifact” to physiological principle. *Neurology*. 2005;65:1455-9.
29. Denuelle M, Fabre N, Payoux P, Chollet F, Geraud G. Posterior cerebral hypoperfusion in migraine without aura. [Internet]. *Cephalalgia an international journal of headache*. 2010. p. 1018; author reply 1018-1020.
30. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med*. 2002;8:136-42.
31. Eikermann-Haerter K, Moskowitz MA. Animal models of migraine headache and aura. *Curr Opin Neurol*. 2008;21:294-300.
32. Lipton RB, Bigal ME, Ashina S, Burstein R, Silberstein S, Reed ML, et al. Cutaneous allodynia in the migraine population. *Ann Neurol*. 2008;63:148-58.
33. Edelmayer RM, Le LN, Yan J, Wei X, Nassini R, Materazzi S, et al. Activation of TRPA1 on dural afferents: A potential mechanism of headache pain. *Pain*. 2012;153:1949-58.
34. Khoury CK, Couch JR. Sumatriptan-naproxen fixed combination for acute treatment of migraine: a critical appraisal. *Drug Des Devel Ther*. 2010;4:9-17.
35. Lipton RB, Silberstein SD. Why study the comorbidity of migraine? *Neurology*. 1994;44:S4-S5.

36. Schellenberg S, Rowe B. Acute migraine treatment in emergency settings: comparative effectiveness review. *AHRQ*. 2013;1-16.
37. Oosthuizen R, Pulfrey S. Emergency Files Treatment of acute migraine in the emergency department. 2014;60:47-9.
38. Hartig PR, Hoyer D, Humphrey PP, Martin GR. Alignment of receptor nomenclature with the human genome: classification of 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptor subtypes. *Trends Pharmacol Sci*. 1996;17:103-5.
39. Longmore J, Shaw D, Smith D, Hopkins R, McAllister G, Pickard JD, et al. Differential distribution of 5HT_{1D}- and 5HT_{1B}-immunoreactivity within the human trigemino-cerebrovascular system: implications for the discovery of new antimigraine drugs. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 1997 p. 833-42.
40. Levy D, Jakubowski M, Burstein R. Disruption of communication between peripheral and central trigeminovascular neurons mediates the antimigraine action of 5HT_{1B/1D} receptor agonists. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:4274-9.
41. Bigal ME, Krymchantowski A V, Ho T. Migraine in the triptan era: progresses achieved, lessons learned and future developments. *Arq Neuropsiquiatr [Internet]*. 2009 Jun;67(2B):559-69.
42. Cady RK, Sheftell F, Lipton RB, O'Quinn S, Jones M, Gayla Putnam D, et al. Effect of early intervention with sumatriptan on migraine pain: Retrospective analyses of data from three clinical trials. *Clin Ther*. 2000;22:1035-48.
43. Nelson DL, Phebus LA, Johnson KW, Wainscott DB, Cohen ML, Calligaro DO, et al. Preclinical pharmacological profile of the selective 5-HT_{1F} receptor agonist lasmiditan. *Cephalalgia*. 2010;30:1159-69.
44. Arulmani U, MaassenVanDenBrink A, Villal??n CM, Saxena PR. Calcitonin gene-related peptide and its role in migraine pathophysiology. *European Journal of Pharmacology*. 2004. p. 315-30.
45. Ho TW, Ferrari MD, Dodick DW, Galet V, Kost J, Fan X, et al. Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: a randomised, placebo-controlled, parallel-treatment trial. *Lancet*. 2008;372:2115-23.
46. Olesen J, Diener H-C, Husstedt IW, Goadsby PJ, Hall D, Meier U, et al. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *The New England journal of medicine*. 2004 p. 1104-10.
47. Ho TW, Mannix LK, Fan X, Assaid C, Furtek C, Jones CJ, et al. Randomized controlled trial of an oral CGRP receptor antagonist, MK-0974, in acute treatment of migraine. *Neurology*. 2008;70:1304-12.
48. Burgey CS, Potteiger CM, Deng JZ, Mosser SD, Salvatore CA, Yu S, et al. Optimization of azepanone calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor antagonists: Development of novel spiroperidines. *Bioorganic Med Chem Lett*. 2009;19:6368-72.
49. Diener H-C, Barbanti P, Dahlöf C, Reuter U, Habeck J, Podhorna J. BI 44370 TA, an oral CGRP antagonist for the treatment of acute migraine attacks: results from a phase II study. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2011 p. 573-84.

50. Luo GL, Chen L, Conway CM, Denton R, Keavy D, Gulianello M, et al. Discovery of BMS-846372, a Potent and Orally Active Human CGRP Receptor Antagonist for the Treatment of Migraine. *Acs Med Chem Lett* [Internet]. 2012;3:337-41.
51. Silberstein SD. Migraine: Preventive treatment. *Handbook of Clinical Neurology*. 2010.
52. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E. Evidence-based guideline update: Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*. 2012. p. 1337-45.
53. Zona C, Ciotti MT, Avoli M. Topiramate attenuates voltage-gated sodium currents in rat cerebellar granule cells. *Neurosci Lett*. 1997;231:123-6.
54. White HS, Brown SD, Woodhead JH, Skeen GA, Wolf HH. Topiramate enhances GABA-mediated chloride flux and GABA-evoked chloride currents in murine brain neurons and increases seizure threshold. *Epilepsy Res*. 1997;28:167-79.
55. Lafrenière RG, Cader MZ, Poulin J-F, Andres-Enguix I, Simoneau M, Gupta N, et al. A dominant-negative mutation in the TRESK potassium channel is linked to familial migraine with aura. *Nat Med*. 2010;16:1157-60.
56. Crozier SJ, Preston AG, Hurst JW, Payne MJ, Mann J, Hainly L, et al. Cacao seeds are a “Super Fruit”: A comparative analysis of various fruit powders and products. *Chem Cent J* [Internet]. Chemistry Central Ltd; 2011 Jan [cited 2014 May 13];5(1):5.
57. Pucciarelli DL, Grivetti LE. The medicinal use of chocolate in early North America. *Mol Nutr Food Res*. 2008 Oct [cited 2014 May 12];52(10):1215-27.
58. Waterhouse AL, Shirley JR, Donovan JL. Antioxidants in chocolate. *Lancet*. 1996. p. 834.
59. Wells MA. Industrial chocolate manufacture and use (3rd edition). *Trends in Food Science & Technology*. 1999. p. 278.
60. Street B, Legon E. Cocoa Market Update. 2014;(4):1-11.
61. Cooper K a, Donovan JL, Waterhouse AL, Williamson G. Cocoa and health: a decade of research. *Br J Nutr* [Internet]. 2008 Jan [cited 2014 May 15];99(1):1-11.
62. Andújar I, Recio MC, Giner RM, Ríos JL. Cocoa polyphenols and their potential benefits for human health. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 May 8];2012:906252.
63. Galleano M, Oteiza PI, Fraga CG. Cocoa, chocolate, and cardiovascular disease. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2009;54:483-90.
64. Ashihara H, Kato M, Crozier A. Distribution, biosynthesis and catabolism of methylxanthines in plants. *Handb Exp Pharmacol*. 2011;11-31.
65. Franco R, Oñatibia-astibia A, Martínez-pinilla E. Health Benefits of Methylxanthines in Cacao and Chocolate. 2013;4159-73.
66. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Basic and Clinical Pharmacology* . Basic And Clinical Pharmacology. 2009.

67. Doré AS, Robertson N, Errey JC, Ng I, Hollenstein K, Tehan B, et al. Europe PMC Funders Group Structure of the adenosine A_{2A} receptor in complex with ZM241385 and the xanthines XAC and caffeine. 2013;19(9):1283-93.
68. Trognitz B, Cros E, Assemat S, Davrieux F, Forestier-Chiron N, Ayestas E, et al. Diversity of Cacao Trees in Waslala, Nicaragua: Associations between Genotype Spectra, Product Quality and Yield Potential. PLoS One. 2013;8.
69. Higdon J V, Frei B. Coffee and health: a review of recent human research. Crit Rev Food Sci Nutr. 2006;46:101-23.
70. Ghosh D, Scheepens A. Vascular action of polyphenols. Mol Nutr Food Res. 2009;53:322-31.
71. Heiss C, Schroeter H, Balzer J, Kleinbongard P, Matern S, Sies H, et al. Endothelial function, nitric oxide, and cocoa flavanols. J Cardiovasc Pharmacol. 2006;47 Suppl 2:S128-S135; discussion S172-S176.
72. Neukam K, Stahl W, Tronnier H, Sies H, Heinrich U. Consumption of flavanol-rich cocoa acutely increases microcirculation in human skin. Eur J Nutr. 2007;46:53-6.
73. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. CHAPTER 16 Histamine, Serotonin, and Ergot Alkaloids. Basic and Clinical Pharmacology . Basic And Clinical Pharmacology. 2009;281-287
74. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. CHAPTER 9 Adrenoreceptor Agonists and Sympathomimetic Drugs. Basic and Clinical Pharmacology . Basic And Clinical Pharmacology. 2009;143
75. Peatfield R, Littlewood JT, Glover V, Sandler M, Rose FC. Pressor sensitivity to tyramine in patients with headache: relationship to platelet monoamine oxidase and to dietary provocation. J Neurol Neurosurg Psychiatry . 1983 Sep;46(9):827-31.
76. Briggs GD, Nagy GM, Dickson PW. Mechanism of action of salsolinol on tyrosine hydroxylase. Neurochem Int. 2013;63:726-31.