



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Enxaqueca e níveis séricos de Prolactina

Mariana Rita Martelo de Campos

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientadora: Prof. Doutora Maria Luiza Rosado
Coorientador: Prof. Doutor Manuel Carlos Lemos

Covilhã, maio de 2013

Dedicatória

Aos meus Pais, pela oportunidade de poder alcançar mais uma etapa na minha formação acadêmica.

A todos os indivíduos que padecem com a dolorosa e desgastante enxaqueca.

Agradecimentos

Ao Pedro, pelo apoio incondicional a todos os níveis, durante este processo.

À minha Mãe, pelas horas de dedicação à leitura deste trabalho.

À Professora Doutora Luiza Rosado, por todo o auxílio e conhecimentos facultados.

Ao Professor Doutor Manuel Lemos, pela sua minuciosidade em todos os aspetos.

Resumo

Introdução: A enxaqueca é um distúrbio neurovascular que ocorre em indivíduos geneticamente suscetíveis, podendo ser desencadeada por diversos fatores, como alimentos, privação/excesso de sono, stress, entre outros. Caracteriza-se por episódios de cefaleias com outros sintomas associados. Para a sua gênese foram propostos diversos mecanismos, entre eles a participação do sistema dopaminérgico, estando a dopamina relacionada com alguns dos sintomas experimentados durante uma crise de enxaqueca.

A prolactina (PRL), como alvo principal da dopamina, tem sido também implicada na produção da enxaqueca, apoiado pelo facto de diversos fatores que podem afetar a secreção de prolactina também poderem intervir na enxaqueca, como os tumores hipofisários (prolactinomas, etc), stress, a dor, entre outros.

Objetivos: Este trabalho teve o propósito de analisar a possível relação entre a enxaqueca e os níveis da prolactina.

Métodos: Para a elaboração desta revisão da literatura, efetuou-se uma pesquisa bibliográfica na base de dados Medline (www.pubmed.com).

Resultados: Da pesquisa realizada, seis artigos foram analisados e resumidos, onde foram estudadas populações migranosas através da medição dos seus níveis séricos de prolactina, encontrando-se: a) aumento dos níveis de PRL em resposta ao TRH durante o período de crise de enxaqueca, b) diminuição do pico noturno da prolactina, c) redução dos níveis de PRL durante o período de crise de enxaqueca d) existência de uma hiperprolactinemia em alguns indivíduos com enxaqueca, e) níveis de PRL elevados durante o período de crise de enxaqueca.

Discussão: O processo de cronicidade da enxaqueca permanece desconhecido, contudo vários mecanismos têm sido postulados, entre eles, uma disfunção hipotalâmica. O papel da PRL na enxaqueca, pode ser apoiado por diminuição da dopamina (DA) resultante de uma hiperfunção serotoninérgica, devido aos efeitos inibitórios da serotonina sobre a DA e por conseguinte um aumento dos níveis de PRL. Uma outra teoria apontada é a presença de uma hipersensibilidade do recetor pós-sináptico dopaminérgico, uma vez que este neurotransmissor se encontra relacionado com algumas das manifestações sentidas numa crise de enxaqueca. A cefaleia destes pacientes pode ainda ser secundária à hiperprolactinemia que estes apresentam, como resultado de uma provável predisposição.

Conclusão: Mais estudos serão necessários, com maior controlo das variáveis e com um maior número de doentes estudados, para esclarecer a eventual relação entre a enxaqueca e a prolactinemia.

Palavras-chave

“Cefaleia”, “enxaqueca”, “prolactina” e “dopamina”.

Abstract

Introduction: The migraine is a neurovascular disorder that occurs in genetically susceptible individuals and may be triggered by several factors like food, undersleeping / oversleeping or stress. It features a number of episodes of headache associated with other symptoms. For its genesis were proposed several mechanisms, including the involvement of the dopaminergic system because of the dopamine relation with some of the symptoms experienced before and during a migraine attack. The prolactin, which is dopamine's main target, has also been implicated in the production of migraine. This is supported by the fact that several factors which can affect prolactin secretion, can also have a role in migraine, such as pituitary tumors (prolactinomas, etc.), stress or pain.

Objectives: This study aims to examine the scientific evidence of a possible relationship between migraine and prolactin levels.

Methods: In the preparation of this literature review, a bibliographic search in Medline database was carried out (www.pubmed.com).

Results: Six articles were analyzed and summarized containing studies to migraine populations by measuring their prolactin serum levels, resulting in: a) increased PRL levels in response to TRH during the migraine attack; b) reduction of the nocturnal prolactin peak; c) reduction of PRL levels during the migraine attack; d) the existence of a hyperprolactinemia in some migrainous individuals; e) higher PRL levels during the migraine attack.

Discussion: The process of chronic migraine remains unknown, however several mechanisms have been postulated, including a hypothalamic dysfunction. The role of prolactin in migraine can be supported by a decrease of the DA resulting from serotonergic hyperactivity, due to serotonin's inhibitory effects on DA and therefore an increase of PRL levels. Another theory is the presence of a hypersensitivity of the dopaminergic postsynaptic receptor, since this neurotransmitter is associated with some of the manifestations experienced in a migraine attack. The headache in these patients can still be secondary to the hyperprolactinemia they present, as a result of a possible predisposition.

Conclusion: Further studies are needed, with a superior control of the variables and a larger study population, to clarify whether there is a possible cause-effect relationship between migraine and prolactin serum levels.

Keywords

“Headache”, “migraine”, “prolactin” and “dopamine”.

Índice

Dedicatória.....	ii
Agradecimentos	iii
Resumo	iv
Abstract.....	vi
Índice	viii
Lista de Tabelas.....	ix
Lista de Acrónimos.....	x
1 - Introdução	1
1.1 - Enxaqueca	1
1.1.1 - Epidemiologia.....	1
1.1.2 - Diagnóstico e manifestações clínicas	2
1.1.3 - Fatores desencadeantes	3
1.1.4 - Fisiopatologia da Enxaqueca	4
1.2 - Prolactina	8
1.2.1 - Biossíntese.....	8
1.2.2 - Regulação da síntese e secreção da PRL.....	9
1.2.3 - Ações biológicas da Prolactina.....	12
1.2.4 - Hiperprolactinemia e hipoprolactinemia	13
1.3 - Objetivos	13
2 - Metodologia.....	14
3 - Resultados	15
4 - Discussão	18
5 - Conclusão	22
6 - Bibliografia.....	23

Lista de Tabelas

Tabela I - Alimentos suscetíveis de causa enxaqueca e o seu respetivo constituinte alimentar desencadeante. Adaptado de Millichap e Yee (15).	3
Tabela II - Substâncias que regulam a secreção de prolactina.	11
Tabela III - Causas de hiperprolactinemia. Adaptado de Prabhakar VK et al. (74) e Nahas E et al. (75).	13

Lista de Acrónimos

DA: Dopamina

GABA: Ácido gama-aminobutírico

GH: Hormona de crescimento

ICHD-II: International Classification of Headache Disorders

IgG: Imunoglobulina G

NA: Noradrenalina

NO: Óxido nítrico

OMS: Organização mundial de saúde

PHDA: Via dopaminérgica hipofisaria-periventricular

PRL: Prolactina

SNC: Sistema Nervoso Central

TIDA: Via dopaminérgica tubero-infundibular

THDA: Via dopaminérgica tubero-hipofisário

TRH: Hormona de libertação de tireotropina

TSH: Hormona estimulante da tiroide

VIP: Péptido vasoativo intestinal

1 - Introdução

A cefaleia é definida como a presença de “sensação dolorosa na cabeça, pescoço e face” (1), presente em várias patologias médicas. É considerada uma das causas mais frequentes de absentismo nas atividades laborais, sociais e escolares devido à incapacidade provocada nos indivíduos.

As cefaleias são clinicamente divididas em dois grandes grupos, as cefaleias primárias e as secundárias, sendo que, nas primeiras a cefaleia pode ser a própria doença ou síndrome, onde não foram identificadas alterações orgânicas como agentes causais. Surgem sem etiologia demonstrável por exames complementares de diagnóstico e o seu diagnóstico é consumado apenas pela clínica exposta pelo paciente (2). Têm na sua génese, variações bioquímicas cerebrais, alguma suscetibilidade genética e influência de fatores ambientais. As cefaleias secundárias são consequência de uma alteração do organismo derivada de uma condição médica reconhecida por exames diagnósticos (2).

1.1 - Enxaqueca

A enxaqueca é uma doença crónica, que se expressa por episódios recorrentes de cefaleia e manifestações autonômicas e neurológicas (3) que geralmente dependem de fatores desencadeantes. É uma doença de difícil diagnóstico e tratamento devido à ausência de marcadores clínicos específicos e pela natureza episódica da doença (4).

1.1.1 - Epidemiologia

A enxaqueca é um distúrbio frequente, que acomete 10 a 15% dos adultos da população mundial e surge três vezes mais em mulheres adultas (4). Contudo, durante a infância, a prevalência da enxaqueca é maior no sexo masculino (5).

Um estudo sobre a prevalência da enxaqueca, em Portugal, revelou que 16,7% da população sofre desta patologia (6).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a enxaqueca é uma das 20 doenças mais incapacitantes do mundo (7), o que a torna num caso sério e grave de saúde pública com um importante e substancial impacto socioeconómico.

1.1.2 - Diagnóstico e manifestações clínicas

A enxaqueca é uma cefaleia primária de perfil paroxístico, que consiste em crises repetidas de cefaleia com duração entre 4-72h, em pacientes com exame físico sem alterações e sem outra causa específica. O diagnóstico da enxaqueca é realizado através dos critérios da *International Classification of Headache Disorders (ICHD-II, 2004)* da *International Headache Society (IHS)* (8).

Uma crise de enxaqueca decompõe-se em cinco fases, os pródromos, a aura, a cefaleia, a resolução e pós-dromos, havendo a possibilidade de não existirem todas as fases numa só crise. A sua apresentação e duração variam entre os indivíduos acometidos:

Pródromos

É a primeira fase de uma crise enxaqueca, que pode preceder a cefaleia por horas ou até um dia, sendo constituída por sintomas mal definidos. Nesta fase pode coexistir alterações do humor, lentidão, fraqueza muscular, alterações do sono, sensibilidade à luz, entre outros (9).

Aura

Surge em um terço das crises, desenvolvendo-se gradualmente até 60 minutos antes da cefaleia podendo ocorrer sem esta última fase referida, antes ou mesmo posteriormente (9, 10). Deve-se a uma disfunção no córtex ou do tronco cerebral, existindo vários tipos de auras. As sensitivas, as motoras e as visuais que são as mais comuns e podem ser produtivas (alucinações visuais) ou deficitárias (escotomas) (9) iniciando-se a manifestação, no centro do campo ocular e com posterior avanço lateral.

Cefaleia

A dor de cabeça tem um carácter pulsátil, latejante, de intensidade moderada a muito intensa que se pode iniciar unilateralmente, propagar-se e tornar-se bilateral. Quando apenas se manifesta de um lado, pode mudar de sítio na mesma crise ou em crises diferentes.

Pode estar associada a outros diversos sintomas concomitantes, como fotofobia, fonofobia, náuseas e vômitos (9). Como fatores de alívio, têm-se o repouso, o sono e como fatores exacerbantes, o movimento. Em alguns indivíduos, quando a cefaleia começa a melhorar, pode emergir hipersensibilidade do couro cabeludo.

Resolução e pós-dromos

A resolução de uma crise de enxaqueca é feita por uma redução progressiva da dor e por uma recuperação mental e física (pós-dromos) (11).

1.1.3 - Fatores desencadeantes

A enxaqueca pode ser desencadeada por inúmeros mecanismos e substâncias tais como:

Alimentos e mecanismos imunológicos

Os constituintes alimentares podem despoletar uma crise de enxaqueca através da libertação de noradrenalina (NA) e serotonina ou por estimulação direta dos gânglios do nervo trigémino, das vias neuronais do córtex e do tronco cerebral (12). Kelman et al. (13) expõe no seu estudo que, 26,9% dos ataques de enxaqueca são motivados por sensibilidade alimentar, 37,8% por ingestão de bebidas alcoólicas e 57,3% por omissão de refeições.

Uma revisão da literatura (14) não aponta para uma evidência concreta de uma disfunção imunitária existente nos doentes com enxaqueca, contudo não rejeita a hipótese da função imune estar alterada. Rees et al. (12) reuniu um grupo de indivíduos que sofriam de enxaqueca e de intolerância alimentar, onde a maioria do grupo sofria de variadas intolerâncias alimentares diagnosticadas e mediadas especificamente pela imunoglobulina G (IgG). No estudo os doentes eliminaram da sua alimentação os alimentos que eram suscetíveis de provocar uma crise de enxaqueca, durante dois meses e conseqüentemente 30% dos pacientes relatou melhoras passado o primeiro mês e 40% decorridos dois meses.

Tabela I - Alimentos suscetíveis de causar enxaqueca e o seu respetivo constituinte alimentar desencadeante. Adaptado de Millichap e Yee (15).

Alimentos suscetíveis de causar enxaqueca	Constituintes alimentares passíveis de causar enxaqueca
Chocolate	Teobromina, feniletilamina
Queijo	Tiramina
Fiambre, carnes curadas e cachorro quente	Nitritos, monóxido de azoto
Frutas cítricas	Octopamina, amins fenólicas
Produtos lácteos (iogurte)	Proteínas alergénicas (por ex.: caseína)
Alimentos fritos e com gordura	Ácido gordo linoléico ou oleico
Vinho, cerveja	Tiramina, histamina, sulfitos
Comida chinesa, snacks	Glutamato monossódico
Edulcorante artificial	Aspartame

Distúrbios psiquiátricos

A relação entre a enxaqueca e distúrbios psiquiátricos está evidenciada em diversos estudos, onde foi exposta uma associação entre a enxaqueca e os distúrbios de ansiedade e depressão. A depressão *major* afeta 30% ou mais das pessoas com enxaqueca e menos de 10% da população geral (16), devido a semelhanças clínicas e fisiopatológicas existentes entre estas duas patologias, há necessidade de mais estudos.

Alterações hormonais

Cerca de 60% da população feminina que padece de enxaqueca, relaciona o ciclo menstrual com a periodicidade das suas crises (17), devido à existência de uma associação entre as alterações hormonais e a enxaqueca. A literatura propõe que sejam disfunções nos níveis séricos de estrogénio que estejam por detrás do desenvolvimento das crises de enxaqueca (18).

Sono

Diversas estruturas e sistemas cerebrais, como a acetilcolina, prostaglandinas, monoaminas, citocinas, adenosina, o sistema da orexina-hipocretina e estruturas GABAérgicas envolvidos na regulação do ciclo vigília-sono parecem ter um papel no desenvolvimento da enxaqueca (19). Alguns estudos averiguaram que a população com enxaqueca apresentava alguns problemas de sono, como dificuldades em iniciar o sono, cefaleias matinais, sonolência diurna, despertares noturnos ou sono não reparador (19-22).

Uma das explicações para estas intercorrências poderá ser o facto de a dor causar dificuldade em iniciar o sono, ou a fragmentação do mesmo e daí a alteração do ciclo vigília-sono, manifestando-se em sonolência diurna (23). Uma outra possível explicação, será de que um sono não reparador ou insuficiente tanto em número de horas como em qualidade, possa modificar o processamento da dor e por conseguinte, causar a própria dor da cefaleia. (24)

1.1.4 - Fisiopatologia da Enxaqueca

A enxaqueca é considerada um distúrbio neurovascular, isto é, inclui tanto alterações de origem vascular como de origem neuronal, contudo estas ainda não estão totalmente elucidados.

De seguida irá expor-se os mecanismos até aqui propostos como envolvidos na génese da enxaqueca:

Sistema trigémino-vascular (STV)

A participação do STV na enxaqueca é um dos mecanismos mais importantes neste processo, onde através da sua ativação, regula o tônus vascular e a dor (25).

Machado et al., citado por Peixoto (9), afirma que uma vez o STV estimulado durante uma crise, as fibras sensitivas libertam neuropéptidos vasoativos, como a substância P, neuroquinina A e o péptido relacionado com o gene da calcitonina (CGRP) resultando numa vasodilatação arterial meníngea e cerebral. É gerada assim, uma resposta inflamatória na dura-máter e uma sensibilização das fibras nervosas a estímulos anteriormente inócuos, manifestando-se posteriormente por alodinia e por uma hiperalgesia agravada pelos movimentos.

Depressão cortical alastrante (DCA) de Leão

Este fenómeno, descrito pela primeira vez por Aristides Azevedo Pacheco Leão nos anos 40, defende que as alterações no débito sanguíneo, observadas na enxaqueca, se devem a eventos neuronais (26). A DCA, consiste em uma onda de despolarização neuronal e glial que se propaga pelo córtex cerebral a uma velocidade de 2-5mm/min, fazendo-se acompanhar por um fluxo maciço de iões, entre eles o potássio, o cálcio e o sódio (9). Posteriormente ocorre inibição, de longa duração, da atividade neuronal evocada e espontânea (27). Isto ocorre perante uma elevação da concentração extracelular de potássio, superior a um limite geneticamente determinado e que se supõe ser inferior nos indivíduos com enxaqueca, quando comparados com os indivíduos sem a patologia (28).

Vários estudos apontam para participação da DCA nos mecanismos da enxaqueca com aura uma vez que os sintomas visuais da aura começam no campo visual central e propagam-se até à periferia, com uma velocidade de propagação semelhante à DCA (29, 30).

Vasodilatação neurogénica e extravasamento de proteínas plasmáticas

Durante a enxaqueca, as terminações trigeminais ficam ativadas e conseqüentemente há libertação de neuropéptidos, como havia referido anteriormente. Estes neuropéptidos (substância P e CGRP) podem ser encontrados no sangue venoso, durante a fase da cefaleia, na enxaqueca (31, 32), levando a uma vasodilatação e extravasamento de substâncias endovasculares (bradicinina, óxido nítrico, entre outros) que provocam inflamação neurogénica. Conseqüentemente estímulos dolorosos são produzidos através da estimulação das aferências trigeminais e encaminhados, até ao córtex, onde a dor se torna consciente.

Sensibilização

Em vários indivíduos com enxaqueca, a dor de longa duração parece estar associada a um sistema de dor sensibilizado, onde é facilitado o impulso de sinalização nas terminações nervosas nociceptivas. Assim, um novo estímulo nas fibras previamente sensibilizadas, pode provocar um aumento da dor (32). Os sintomas que podem surgir nestes pacientes são,

hipersensibilidade da pele, da face ou do couro cabeludo, hiperalgesia e sensibilidade muscular no pescoço (33, 34).

Uma crise de enxaqueca pode ser precipitada por diversos fatores, colocando assim várias hipóteses para o seu início e persistência, como a ativação das fibras sensitivas periféricas que inervam a dura-máter e os vasos sanguíneos cerebrais, a ativação das vias descendentes, facilitando a sinalização da dor ou por último, a inibição das vias descendentes que suprimem os sinais de dor na medula espinhal (33).

Neurotransmissores envolvidos

Serotonina

A serotonina ou 5-HT está envolvido na fisiopatogenia da enxaqueca, tendo sido demonstrado através de estudos farmacológicos que os triptanos, agonistas dos recetores 5-HT₁ da serotonina, são eficazes no tratamento da fase aguda da enxaqueca, através de uma estimulação direta dos recetores 5-HT_{1B/1D}, localizados nas terminações nervosas e vasos sanguíneos (35). O mecanismo para tal acontecer ainda não está completamente esclarecido, mas poderá ser pelo seu efeito vasoconstritor sobre as artérias cranianas extracerebrais (36, 37) ou pelo seu efeito inibitório no SNC, concretamente no núcleo trigeminal ou ainda pela inibição dos recetores prejunctionais trigeminovasculares, com inibição consequente do CGRP, ao nível das artérias cranianas extracerebrais (33, 38).

CGRP

É um potente vasodilatador e como referido anteriormente é libertado durante a ativação do STV, sistema este que participa na génese da enxaqueca. Estudos mostraram alguns dos locais de ação do CGRP, entre eles, os vasos sanguíneos cerebrais e extracerebrais, onde este provoca vasodilatação quando os seus recetores são ativados. Nos mastócitos, onde o CGRP pode causar a sua desgranulação, levando à libertação de bradicina, histamina e 5-HT e consequentemente à inflamação neurogénica. E ainda no gânglio trigeminal, onde o CGRP aumenta a sua própria síntese e estimula a secreção de NO e outros agentes inflamatórios (33).

Neuropéptido Y e VIP

Sintomas autonómicos estão presentes durante a enxaqueca, tal como, náuseas, diarreia, entre outros. Estes dois neuropéptidos encontram-se associados ao sistema nervoso autonómico, onde o neuropéptido Y é encontrado nos nervos simpáticos e o VIP nos nervos parassimpáticos, inervando o tronco encefálico (a “região geradora da enxaqueca”) e a artéria meníngea média, pondo-se a hipótese de estes dois neuropéptidos influenciarem os mecanismos vasculares e neuronais da enxaqueca (39,40). Contudo os níveis do neuropéptido Y podem não estar alterados nos indivíduos com enxaqueca, enquanto os níveis do VIP podem estar aumentados na saliva dos indivíduos, durante uma crise de enxaqueca (41).

Somatostatina

A somatostatina é conhecida por estar envolvida com o mecanismo da dor, onde provoca dessensibilização da dor nos neurónios centrais (42,43). Um estudo veio mostrar que os níveis desta substância estavam diminuídos no líquido cefalorraquidiano de pacientes com enxaqueca, apoiando o papel deste neuropéptido na génese da enxaqueca (44). Os seus recetores encontram-se nos neurónios centrais, associados à dor, e ainda dentro dos neurónios periféricos do gânglio trigeminal que quando aplicado somatostatina, esta inibe a libertação de CGRP do gânglio, inibindo conseqüentemente a vasodilatação neurogénica meníngea (45,46). Concluindo, a somatostatina parece interferir tanto em mecanismos centrais, como periféricos responsáveis pela produção da enxaqueca.

Dopamina

O estudo do papel da dopamina (DA) na fisiopatologia da enxaqueca foi realizado por diversos autores mostrando que este neurotransmissor se encontra relacionado com algumas das manifestações experimentadas durante um episódio de enxaqueca, tais como hiperatividade, irritabilidade, bocejos, náuseas, vômitos e gastroparesia (47) que se deve, aparentemente à estimulação dos recetores dopaminérgicos. Cerbo et al (48) na sua investigação administrou uma dose de 10mg/kg de apomorfina, um agonista da DA, a indivíduos com enxaqueca e a um grupo de controlo sem a patologia. Os indivíduos com enxaqueca apresentaram maior incidência de sintomas dopaminérgicos (vômitos, sonolência, náuseas, bocejos, tonturas e sudorese) do que o grupo de controlo. Outros estudos mostraram também uma resposta ampliada a agonistas dopaminérgicos, nos indivíduos com enxaqueca (49,50).

Estas evidências apontam para uma hipersensibilidade do recetor da DA, defendida na fisiopatologia da enxaqueca, que ocorre por uma deficiência da libertação da dopamina pelos neurónios pré-sinápticos, resultando numa alteração dos recetores pós-sinápticos e conseqüentemente numa hipersensibilidade pós-sináptica (51). Os agonistas de DA mostraram por conseguinte, eficácia no tratamento profilático da enxaqueca que poderá estar associado a uma diminuição da hipersensibilidade do recetor pós-sináptico dopaminérgico (51). Por sua vez, os antagonistas dos recetores D2 mostraram-se eficazes no alívio da cefaleia uma vez que o bloqueio destes recetores diminuiu muitos dos sintomas de uma crise de enxaqueca (52).

Como exposto anteriormente, a ativação do sistema dopaminérgico faz parte do mecanismo da enxaqueca e por sua vez, este mesmo neurotransmissor é o principal fator inibidor da Prolactina (PRL). Por conseguinte, este trabalho pretende procurar uma possível ligação da enxaqueca com os níveis séricos da PRL.

1.2 - Prolactina

A prolactina é uma hormona peptídica, sintetizada e secretada principalmente pelos lactotrofos da hipófise anterior e ainda por outros locais extra-hipofisários. Exerce uma ação sobre múltiplos tecidos e órgãos onde é regulada por outras substâncias, como a DA, estrogénios e hormona de libertação da tireotropina (TRH).

1.2.1 - Biossíntese

PRL hipofisária

Os lactotrofos localizados na hipófise anterior, são as células responsáveis pela síntese e secreção da PRL. Localizam-se, mais especificamente, nas asas laterais da adenohipófise e representam cerca de 10 a 25% das células deste local (53). A PRL apresenta uma secreção pulsátil, dirigida por um ritmo circadiano e com ocorrência de picos de secreção após a ingestão alimentar e durante a madrugada. A sua taxa de secreção é aproximadamente 400 µg/dia (18.6 nmol/dia) com uma meia-vida plásmatica rodando os 50 minutos (53).

Na puberdade, a PRL aumenta devido ao aumento do estradiol sérico, atingindo níveis mais altos durante a fase lútea, do ciclo menstrual. O número absoluto de lactotrofos não se altera com o avançar da idade, todavia ocorre hiperplasia destas células, com aumento da hipófise, na gestação e na lactação. No período da lactação e enquanto a criança é alimentada por leite materno (através do estímulo provocado pela sucção do mamilo), os níveis de PRL também se encontram elevados, diminuindo progressivamente durante os primeiros meses de vida da criança (53).

PRL extra-hipofisária

As ações da PRL extra-hipofisária são mediadas pela ligação da PRL a recetores celulares membranares (PRLr), formando um complexo hormona-recetor tendo sido encontrados em diversos locais extra-hipofisários, tais como, o miométrio, cérebro, glândulas lacrimais, fibroblastos, timo, baço, células epiteliais mamárias, células linfoides da medula óssea, linfócitos circulantes e ainda em diferentes fluidos corporais, como sangue, leite materno, líquido amniótico e suor (54). A PRL extra-hipofisária usufrui de uma ação nas células adjacentes ao seu local de produção (ação parácrina) e de uma ação sobre as próprias células que a produzem (ação autócrina) (54), todavia o controlo da secreção da PRL extra-hipofisária, é um processo ainda não totalmente esclarecido.

1.2.2 - Regulação da síntese e secreção da PRL

A regulação da síntese e secreção da PRL é concretizada ao nível do sistema nervoso central (SNC), dentro da própria hipófise (autorregulação ou *short loop*) e ainda periféricamente.

Sistema Nervoso Central

Dopamina (DA)

A DA exerce um efeito inibitório sobre a secreção de PRL, sendo o seu principal fator inibidor (PIF). Novas evidências apontam que a secreção da prolactina é regulada por três sistemas dopaminérgicos neuronais (55), sendo estes, o sistema tubero-infundibular (TIDA), o tubero-hipofisário (THDA) e o hipofisário-periventricular (PHDA). Os neurônios TIDA são considerados a principal via de regulação da secreção da PRL, surgindo do núcleo arqueado dorsomedial hipotalâmico, projetando-se posteriormente para a zona externa da eminência mediana hipotalâmica. De seguida, a DA difunde-se pelo sistema porta hipotálamo-hipófise, um sistema vascular especializado, para a hipófise anterior, onde se liga aos recetores D2 da dopamina, que se encontram nos lactotrofos. As vias dopaminérgicas THDA e PHDA colaboram para regulação basal da prolactina. A DA não é o único fator hipotalâmico com poder sobre a secreção de PRL, existindo outras substâncias com ações semelhantes.

Ácido gama-aminobutírico (GABA)

O GABA é produzido no Sistema Nervoso Central (SNC) e através do sistema portal hipofisário, é transportado para o lobo anterior da hipófise (56). A libertação da PRL também parece ser inibida pelo GABA, o que é sustentado pela existência de terminações nervosas GABA no exterior da eminência mediana, pela presença de recetores específicos de GABA nos lactotrofos e pela existência de uma inervação GABAérgica no núcleo hipotalâmico supraótico e paraventricular, sendo estes núcleos áreas de controlo da secreção da PRL (57-60).

A PRL pode regular a sua própria secreção, ao interagir diretamente com os neurónios GABAérgicos tubero-infundibulares, o que por sua vez provoca um aumento na síntese de GABA (56).

Somatostatina

É um péptido hipotalâmico, conhecido pela sua ação inibitória principal, sobre a libertação da hormona de crescimento (GH) contudo este efeito também se exerce na libertação de outras hormonas, entre elas, a PRL. Possui um efeito modesto na secreção basal da PRL mas a sua ação torna-se mais pronunciada durante a hiperprolactinemia, tendo sido encontrados recetores da somatostatina em células de prolactinomas (61).

Hormona de libertação de tireotropina (TRH)

A TRH é um tripeptídeo, primeiramente responsável pela libertação da hormona estimulante da tireoide (TSH), contudo também detém um potente efeito estimulador sobre a síntese e libertação de PRL nos lactotrofos, onde se encontram os seus recetores (62).

Péptido vasoativo intestinal (VIP)

Said *et al.* citado por Freeman (56), constatou a presença de VIP no sistema sanguíneo hipofisário numa concentração dez vezes maior que a concentração plasmática. Este péptido, através de uma ação direta nos seus recetores presentes na hipófise anterior, consegue estimular a libertação de PRL, traduzindo-se num importante mediador da PRL (63).

Serotonina

A atividade desta hormona na síntese e secreção da PRL, foi demonstrada por diversos estudos farmacológicos. Os níveis aumentados de serotonina foram acompanhados por um aumento da secreção de PRL, com a administração da quipazina, um agonista do recetor da serotonina, que estimulou a secreção de PRL (64). O mesmo aconteceu após a infusão de 10mg de L-triptofano, um substrato para a síntese de serotonina (65), já o contrário, ocorreu com o metisergide, um antiserotoninérgico, que diminuiu os níveis de PRL aquando da estimulação efetuada pelo ato da amamentação (66).

Histamina

Estudos sugerem que a histamina tem um efeito estimulante sobre a secreção da prolactina, sendo uma das explicações para este efeito a interação da histamina com a DA a nível hipotalâmico. Gibbs *et al.* citado por Freeman (56), aferiu que a elevação da PRL induzida pela histamina coincide com o decréscimo da concentração sanguíneo de DA, sugerindo que os neurónios neuroendócrinos dopaminérgicos, especialmente os TIDA, sejam o primeiro local de ação da histamina, para este processo.

Regulação intra-hipofisária

A secreção de prolactina é também regulada por mecanismos parácrinos e autócrinos, dentro da hipófise anterior. Freeman *et al.* (56) expõe, de diversos estudos, que o controlo pode ser feito por diferentes substâncias que foram encontradas na hipófise, entre elas a galanina, a endotelina, o VIP, a substância P, a angiotensina II, a neurotensina, o TRH, o fator de libertação de corticotropina, GnRH, somatostatina, hormona de libertação do fator de crescimento, a gastrina, a secretina, a vasopressina, a acetilcolina, as encefalinas e pelo fator de libertação de PRL do lobo neurointermediário. A PRL pode autorregular-se através de uma ação direta sobre os lactotrofos ou por ativação dos neurónicos neuroendócrinos dopaminérgicos do hipotálamo inibindo a sua própria secreção (56).

Regulação Periférica

Estrogénios

Fruem de um importante efeito estimulante da secreção da PRL. Por ação direta nos lactotrofos, o estrogénio controla a expressão génica da PRL, modifica a sua sensibilidade aos efeitos de outras substâncias estimulantes e inibidoras sobre a PRL e no hipotálamo, o estrogénio provoca alteração da atividade dos neurónios neuroendócrinos que detêm efeito no controlo da secreção da PRL (56). Aparentemente provoca uma redução no número de recetores de dopamina (67). O estrogénio também participa no mecanismo da TRH, ao amplificar o seu número de recetores, provocando assim um aumento da resposta dos lactotrofos ao TRH (68,69).

Progesterona

Os efeitos da progesterona na síntese e secreção da PRL ainda não são totalmente conhecidos, não existindo consenso na literatura científica. Contudo averiguou-se que a progesterona desfruta de um efeito estimulante na secreção de DA no sistema porta hipofisário (70). São assim necessários mais estudos dentro deste tema para o entendimento acerca do papel concreto da progesterona na síntese e secreção da PRL.

Glucocorticoides

Os altos níveis de glucocorticoides podem provocar redução na capacidade inibitória dos neurónios TIDA, podendo levar a uma diminuição da secreção da PRL (71).

Tabela II - Substâncias que regulam a secreção de prolactina.

Substâncias estimulantes	Substâncias inibitórias
TRH	DA
VIP	GABA
AG II	Noradrenalina
Serotonina	Histamina
Grelina	Serotonina
Estrogenio	Somatostatina
Opioides endogeneos	Colecistoquinina (CCK)
TRH	Orexina-A ou hipocretina-1
Vasopressina	DA
Bombesina	
Substancia P	
Neurotensina	
Oxitocina	
Neuropeptido Y	
Calcitonina	
Galanina	

1.2.3 - Ações biológicas da Prolactina

As ações da PRL no organismo humano são diversas, sendo algumas delas resumidas a seguir.

Durante a gravidez, a PRL participa no desenvolvimento da mama e no seu crescimento (mamogénese), na síntese de leite (lactogénese) e na manutenção da secreção do leite (galactopoiese) (56). Ainda durante o mesmo período, a PRL tem um papel na síntese de progesterona e na hipertrofia das células lúteas (56).

A PRL foi identificada como parte integrante de diversos processos metabólicos e osmorregulatórios, onde os efeitos da PRL são vistos na regulação do balanço hídrico e de solutos no corpo humano, ao aumentar a reabsorção de sódio e água em todos os segmentos do intestino e a excreção de iões de sódio e cloreto no suor (72).

Um outro papel da PRL é na imunomodulação, onde participa na linfopoiese, ao estimular a diferenciação e maturação dos linfócitos B e T, entre outras ações (54). Em algumas doenças autoimunes foi detetada uma hiperprolactinemia moderada, mostrando novamente a importância da PRL no sistema imune (72).

A PRL possui ainda efeitos vasoconstritores o que pode explicar a associação da PRL com algumas patologias cardíacas, entre elas a insuficiência cardíaca crónica, onde os níveis de PRL se encontram aumentados (73) sendo estes mesmos níveis, fatores de prognóstico desta patologia cardíaca.

1.2.4 - Hiperprolactinemia e hipoprolactinemia

Os níveis de PRL podem estar aumentados por diversas causas, que serão expostas na tabela III:

Tabela III - Causas de hiperprolactinemia. Adaptado de Prabhakar VK et al. (74) e Nahas E et al. (75).

Causas de Hiperprolactinemia (74,75)
Fisiológicas Estimulação mamilar, gestação, amamentação, stress, exercício físico, sono, hipoglicemia, estimulação do colo uterino, consumo alimentar;
Orgânicas Prolactinoma, adenoma secretor de GH e PRL, adenoma secretor de PRL e hormona adrenocorticotrófico (ACTH), adenomas não funcionais que comprimem a hipófise, craniofaringioma, doenças granulomatosas (sarcoidose), síndrome da sela vazia, aneurismas, adenohipófise linfocítica, metástases hipofisárias;
Patologias funcionais Hipotireoidismo primário, insuficiência renal, insuficiência adrenocortical primária, cirrose hepática, cancro do pulmão, carcinoma das células renais;
Fármacos Tioxanteno, fenotiazinas, butirofenonas, risperidona, metoclopramida, sulpirida, reserpina, metildopa, estrogénios, cimetidina, opióides, inibidores da monoamina oxidase, antiandrogénios;
Idiopática

Na mulher, as manifestações clínicas da hiperprolactinemia podem ser oligo e amenorreia, diminuição da libido, redução da densidade óssea, ciclos anovulatórios, galactorreia, ginecomastia e distúrbios psiquiátricos. No homem os sintomas são mais subtis e muitas vezes são apenas diagnosticados quando já se encontram em estados avançados. Os sintomas são, diminuição da libido, infertilidade, redução da densidade óssea, ansiedade, depressão, hostilidade, galactorreia, ginecomastia e distúrbios psiquiátricos (74, 75).

1.3 - Objetivos

Atendendo à constatação de alterações do sistema dopaminérgico na fisiopatologia da enxaqueca e o papel da DA na regulação da prolactina, o objetivo deste trabalho foi analisar a evidência científica de uma possível relação entre a enxaqueca e os níveis da prolactina.

2 - Metodologia

Para a elaboração desta revisão da literatura, efetuou-se uma pesquisa bibliográfica na base de dados Medline (com o seguinte endereço eletrônico: www.pubmed.com), com os termos de pesquisa “headache”, “migraine”, “prolactin”.

A pesquisa bibliográfica também foi efetuada na base de dados Google Académico (www.scholar.google.pt)

Durante a pesquisa houve restrição do idioma para português, espanhol, francês e inglês.

3 - Resultados

No decurso da pesquisa bibliográfica, foram identificados seis artigos que analisaram a relação entre a enxaqueca e a prolactinemia, cujos resultados se resumem a seguir:

Papakostas *et al.* (1987) (76)

Este estudo teve como objetivo investigar a resposta da PRL à TRH num grupo de mulheres com enxaqueca, durante uma crise de cefaleias e no período sem a crise. O estudo contou com a participação de 8 mulheres com enxaqueca, sem outras patologias associadas. O primeiro teste com TRH foi realizado durante o período sem crises de enxaqueca e uma outra recolha foi feita durante uma crise de enxaqueca, no período das 08:00 até as 12:00 da manhã, com a paciente reclinada durante o teste. Os resultados deste trabalho revelaram níveis basais normais de PRL durante a crise de enxaqueca e fora dela (14.3 ± 5.4 ng/ml vs 13.4 ± 5.7 ng/ml). Contudo os níveis de PRL mostraram um aumento estatisticamente significativo (53.6 ± 30.3 ng/ml vs 40.1 ± 26.5 ng/ml) ($p < 0.02$), em resposta ao TRH durante o período de crise.

Peres *et al.* (2001) (77)

Os autores procuraram avaliar o envolvimento do hipotálamo com a EC, através de medições da prolactina, melatonina, hormona de crescimento e cortisol. Participaram no estudo 17 indivíduos com enxaqueca crónica (14 mulheres; 3 homens) e 9 indivíduos saudáveis, como controlo (7 mulheres; 2 homens), num total 26 pessoas sem outras patologias relevantes. As colheitas foram realizadas de hora em hora, das 19h00 até às 07h00, com um total de 13 recolhas. Nas mulheres, as amostras foram colhidas durante a fase folicular do ciclo menstrual. Em relação à prolactina, este estudo teve como intenção quantificar o pico dos níveis de PRL que ocorre durante a noite. Assim a prolactinemia basal nos indivíduos com EC não sofreu alteração suficiente quando comparados com os níveis do grupo de controlo (26 ± 11 ng/mL vs 37 ± 17 ng/mL). Contudo em 53% dos doentes, o pico noturno de PRL estava reduzido vs 22% dos pacientes de controlo ($p < 0.05$). O estudo também mostrou que não houve alterações significativas da PRL entre pacientes com e sem insónia, uma vez que a insónia é considerada um fator predisponente da enxaqueca.

El-Kattan et al. (2004) (78)

Nesta investigação procurou-se igualmente averiguar o papel do hipotálamo na fisiopatogenia da EC, ao medir os níveis de prolactina, melatonina e cortisol. O grupo foi constituído por 22 pacientes com EC (16 mulheres; 6 homens) e 10 indivíduos normais, como controlo (7 mulheres; 3 homens). As medições das substâncias a avaliar foram realizadas às 00h e às 07h. A diferença entre os níveis basais de PRL mensurados, nos indivíduos com enxaqueca, não foram estatisticamente diferentes quando comparados com o grupo de controlo (27.0 ± 12 ng/mL vs 37.0 ± 18 ng/mL) ($p = 0.06$) e houve uma diminuição do pico da PRL noturna mas igualmente com pouco significado.

Masoud et al. (2005) (79)

Este estudo demonstrou que os níveis séricos de PRL durante as crises da enxaqueca podem estar diminuídos. Constituído por 74 indivíduos, 37 com enxaqueca (32 mulheres; 5 homens) e 37 com cefaleia do tipo tensional, como grupo de controlo (30 mulheres; 7 homens). O estudo foi realizado a partir de duas recolhas de sangue a todos os indivíduos de cada grupo, tendo sido uma das amostras colhida durante uma crise de enxaqueca e a outra colheita, duas semanas após a última crise. Os resultados do estudo mostraram uma redução dos níveis de PRL durante um episódio de enxaqueca, níveis esses de -68.6 IU/mL \pm 218.5 IU/mL e o grupo de controlo apresentou uma diminuição de -38.3 IU/mL \pm 217.0 IU/mL resultando numa diferença estatisticamente significativa ($p = 0.03$).

Cavestro et al. (2006) (80)

Cavestro et al. tentaram provar que os níveis aumentados de PRL podem ser um fator de agravamento da enxaqueca. A investigação foi efetuada em pessoas que anteriormente sofriam de episódios de enxaqueca sem aura e que posteriormente desenvolveram EC. O grupo era constituído por 27 indivíduos (26 mulheres; 1 homem), onde 17 apresentavam enxaqueca e os outros 10 indivíduos apresentavam enxaqueca e cefaleias do tipo tensional. O grupo apresentava outras patologias, em que 17 indivíduos exibiam mais que uma patologia que podem ser consideradas fatores de agravamento da enxaqueca. Foram realizadas colheitas de sangue duas vezes na mesma manhã, para avaliar os níveis de PRL, sendo feita nova medição após 3 meses. Foram considerados valores anormais, mais de 800 μ IU/L para mulheres e mais de 400 μ IU/L para homens. Consequentemente, sete pessoas do grupo de estudo apresentaram hiperprolactinemia de 2174 μ IU/L e os restantes apresentavam um valor médio de PRL de 597 μ IU/L. A seis dos pacientes que revelaram níveis aumentados de PRL foi

administrado 0.5 mg de cabergolina para o tratamento da cefaleia, o que resultou em melhoria da manifestação e alteração das suas características.

Bosco et al. (2008) (81)

Este trabalho pretendeu avaliar a possibilidade de, numa população com microprolactinomas, existir ligação da cefaleia com a hiperprolactinemia. O grupo de estudo foi constituído por 29 pessoas com cefaleias e microprolactinomas, que posteriormente foram agrupadas no grupo A, de 17 indivíduos com enxaqueca e no grupo B, de 12 pessoas com cefaleias do tipo tensional. Os níveis de PRL foram medidos aos 0, 30 e 60 minutos, não sendo encontradas diferenças nos três valores. O valor basal foi considerado o dos 60 minutos, pelo menos em duas crises de cefaleia consecutivas, admitindo como valores normais de PRL, até 29.2 ng/mL para as mulheres e até 17 ng/mL para os homens. Feitas as medições, a prolactinemia basal do grupo A foi mais elevada que o grupo B mas sem significado estatístico (118.6 ± 10.8 ng/mL vs 106.9 ± 9.7 ng/mL) ($p = 0.215$). Os níveis de PRL mostraram-se apenas elevados no grupo A, durante as crises de cefaleia quando comparado com os níveis basais do mesmo grupo (150.6 ng/mL ± 16.8 vs 118.6 ng/mL ± 10.8) ($p < 0.005$). Após o teste com TRH, a PRL aumentou somente no grupo A, quando comparado com os níveis basais, fora de uma crise (161.3 ± 27.4 ng/mL vs valor basal: 118.6 ± 10.8 ng/mL) mas não se observaram alterações dos níveis, quando comparado com o período de crise (161.3 ± 27.4 ng/mL vs 150.6 ± 16.8 ng/mL).

4 - Discussão

O envolvimento do eixo hipotálamo-hipófise na enxaqueca, encontra-se documentado, e, é hoje um dos mecanismos aceites para explicar a sua fisiopatologia.

Peres, El-Kattan e suas respetivas equipas (77,78) investigaram o envolvimento hipotalâmico na enxaqueca crónica, através da avaliação das concentrações séricas de algumas substâncias, entre elas a PRL. A enxaqueca crónica, consoante a definição pelo ICHD-II (8), é considerada um distúrbio comum e incapacitante, que poderá estar associado, segundo Matthew NT, citado por Peres et al. (77) à insónia, ao uso excessivo de medicação (82), à síndrome de ansiedade generalizada (83) e à depressão *major* (83). A transformação de uma enxaqueca episódica para a enxaqueca crónica, permanece um processo desconhecido, todavia alguns mecanismos têm sido propostos, tal como, a) a existência de sensibilização central, b) uma inflamação neurogénica crónica, c) uma disfunção hipotalâmica, d) uma deficiente modulação central da dor, ou o resultado da combinação de todos estes mecanismos (77).

Peres et al. (77) na sua investigação, que envolveu 17 pessoas com enxaqueca crónica apurou a existência de uma redução, estatisticamente significativa, no pico noturno da prolactina. Os autores colocam a hipótese de uma inibição sustentada da PRL por parte da DA e por conseguinte um aumento indireto da secreção desta última. Outra hipótese possível para este resultado seria o papel do fator de necrose tumoral α (TNF- α) na patogenia deste distúrbio uma vez que este se encontra envolvido no processo da dor e em alguns distúrbios inflamatórios, entre eles a enxaqueca (77, 84). Sabe-se que a enxaqueca pode resultar de uma inflamação neurogénica provocada pela vasodilatação e extravasamento de algumas proteínas plasmáticas, coloca-se a questão se a diminuição do pico de PRL poderá ser uma consequência do aumento dos níveis de TNF- α uma vez que este fator participa ainda na inibição da libertação da PRL (77). Assim a discriminação de patologias inflamatórias ou distúrbios psiquiátricos ou outras que cursem com dor, é importante.

El-Kattan et al. (78) que também procurou estudar o envolvimento hipotalâmico na enxaqueca crónica ao medir os níveis de PRL, demonstrou uma diminuição do pico noturno de PRL mas sem significado estatístico ($p = 0.06$). Um dado a relatar para possível explicação deste resultado é o facto de que a população avaliada não apresentava fibromialgia, uma doença caracterizada por dores músculo-esquelética generalizadas, presente nos indivíduos do estudo de Peres et al. (77), não podendo assim observar a eventual influência do TNF- α em alguns distúrbios inflamatórios e no processo da dor, com posterior diminuição significativa do pico da PRL, como observado com Peres et al. (77). Contudo não se pode referir que apenas este fator isolado tenha contribuído para a diferença entre resultados na avaliação do pico

noturno de PRL, nestes dois estudos. Mas poderá colocar-se a hipótese de que algumas perturbações inflamatórias e a dor podem contribuir para o desenvolvimento da enxaqueca uma vez que uma sensibilização central presente na enxaqueca, poderá explicar a relação entre a alteração da perceção da dor e o processo de cronicidade da enxaqueca (85).

Alguns estudos avaliaram a prolactinemia nos indivíduos com enxaqueca, durante o período de crise e fora deste. Papakostas *et al.* (76) avaliaram as concentrações séricas da PRL durante o período de crise e fora deste e mostraram que estes níveis eram normais em pessoas com enxaqueca. Após o teste com TRH, a resposta da PRL foi superior durante os períodos de crise de cefaleia quando comparado aos períodos sem crise. A presença de uma hiperatividade serotoninérgica (86) e uma hipersensibilidade do recetor da DA (51), são duas teorias propostas para o desenvolvimento da enxaqueca que poderão explicar estes resultados. Os níveis diminuídos da DA podem ser resultantes de uma hiperfunção serotoninérgica, devido aos efeitos inibitórios da serotonina sobre a DA e por conseguinte um aumento dos níveis de PRL, tanto por falta de inibição da DA sobre a PRL, como pelos efeitos estimulantes da serotonina sobre a PRL. Os autores referem ainda que dado o facto de os pacientes apresentarem valores normais de PRL, tanto num período de cefaleias como fora dele, fatores como o stress e a dor não poderão ser responsáveis por este aumento da PRL em resposta à TRH. Porém, na organização deste grupo de estudo foram excluídas anomalias endócrinas e história de traumatismo craniano no último ano e o grupo de estudo não apresentava evidências de depressão ou outros distúrbios psiquiátricos, não entrando assim para este estudo, estes fatores não específicos (stress ou a dor) que poderiam estar presentes nestas patologias uma vez que, segundo Horrobin DF, citado por Papakostas *et al.* (76), os valores séricos de PRL podem estar aumentados em algumas situações relacionadas com a enxaqueca, como, o exercício físico, utilização de contraceptivos orais e em presença de stress.

Peres e El-Kattan *et al.* (77,78) obtiveram dos seus estudos, níveis basais normais de PRL em pacientes com enxaqueca, contudo não há referencia se as medições foram realizadas durante o período de crise ou fora dele, uma variável em falta e de grande importância para o esclarecimento do papel da PRL na produção da enxaqueca.

Masoud *et al.* (79) demonstrou que os níveis séricos de PRL durante as crises da enxaqueca podem estar diminuídos, ao colher uma amostra durante uma crise de enxaqueca e outra após duas semanas da última crise e obtendo como resultado uma redução de $-68.6 \text{ IU/mL} \pm 218.5 \text{ IU/mL}$, no grupo constituído por pessoas com enxaqueca, que resultou numa diferença estatisticamente significativa quando comparado com o grupo de controlo ($p = 0.03$). Foram excluídas patologias e fármacos relevantes para o caso e ainda estado de gravidez e exercício vigoroso nas últimas 12 horas antes da colheita. A teoria da DA poderá explicar estes resultados uma vez que este neurotransmissor se encontra relacionado com alguns dos sintomas experimentados na enxaqueca (47) e por diversos estudos (48-50), onde após

administração de agonistas de DAa pessoas com enxaqueca, estes apresentaram maior incidência dos sintomas dopaminérgicos (vômitos, sonolência, náuseas, bocejos, tonturas, sudorese).

Cavestro et al. (80) procuraram demonstrar que os níveis aumentados de PRL poderão ser um fator de agravamento da enxaqueca. Do grupo de 27 pacientes, sete pessoas com enxaqueca exibiram hiperprolactinemia (três pessoas deste grupo de sete, também exibiam cefaleia do tipo tensional). Novamente, não existe referência se o momento da recolha foi feito num período de crise de enxaqueca ou fora dele. No grupo das 7 mulheres com hiperprolactinemia, foram usadas medicações como oxcarbazepina, insulina e estrogénios. Os estrogénios são uma causa de aumento dos valores de PRL, podendo a hiperprolactinemia desta doente ter sido causada pelo mesmo. Seis pacientes exibiam antecedentes de histerectomia por mioma uterino; Hipertensão arterial normalizada pelo tratamento; Diabetes mellitus tratado com insulina; Síndrome depressiva; Deficiência da proteína S. Às seis pacientes que revelaram hiperprolactinemia, foi administrada 0.5 mg de cabergolina, duas vezes por semana, apresentando posteriormente melhoria das cefaleias e alteração das suas características, que os autores acreditam que seja resultado da diminuição dos níveis PRL derivado da modificação e relação temporal entre a normalização da prolactinemia e a melhoria da gravidade da cefaleia durante o tempo de estudo. O tratamento da paciente que tomava estrogénios foi a suspensão dos mesmos, resultando numa melhoria das cefaleias, que os autores justificam pela cessação da toma de estrogénios, contudo os seus níveis de PRL aumentaram não havendo explicação para este acontecimento. Os autores colocam a hipótese da cefaleia destes pacientes, ser secundária à hiperprolactinemia que estes apresentam, como resultado de uma provável predisposição.

As cefaleias associadas a distúrbios hipofisários, é um tema que deve ser esclarecido, uma vez que existem indícios de associação de diferentes tipos de cefaleias em doentes com microprolactinomas, ficando assim por explicar se estas cefaleias serão consequência funcional ou estrutural das alterações hipofisárias (87). Alguns estudos revelaram que doentes com microprolactinomas sofriam de cefaleias mais intensas quando comparados com pacientes com macroadenomas (88), sugerindo que um possível mecanismo neuroendócrino poderá ter um maior efeito do que o simples efeito da massa tumoral na produção da cefaleia e na sua intensidade.

Bosco et al. (81) com o seu trabalho pretendeu avaliar se as cefaleias presentes em indivíduos com microprolactinomas estariam relacionadas com níveis os aumentados de PRL. Vinte e nove pessoas entraram neste estudo, onde foram divididos em dois grupos, o grupo A (17 pacientes) com microprolactinoma e enxaqueca vs grupo B (12 pacientes) com microprolactinoma e cefaleia do tipo tensional. No grupo A, os valores séricos da PRL no período fora da crise, foram elevados contudo sem significado estatístico, seguidamente, no momento de crise ocorreu um aumento significativo da PRL. Após o teste com TRH, as

concentrações séricas de PRL aumentaram somente no grupo A, quando comparado com os níveis basais da PRL, no período sem crise ($p < 0.001$) mas não se obteve alterações dos mesmos níveis, quando comparado com os valores durante a crise. Todos os doentes foram medicados com cabergolina com conseqüente redução da prolactinemia, juntamente com melhoria da enxaqueca em oito pessoas do grupo A. Estes resultados não podem somente ser explicados pela teoria serotoninérgica e dopaminérgica porque se encontra presente uma secreção anormal de PRL, pelos prolactinomas, com diversos fatores e mecanismos associados.

5 - Conclusão

Este tema é de difícil abordagem devido à interação dos diversos neurotransmissores e substâncias hormonais envolvidas e pela interação de sistemas na fisiopatologia da enxaqueca.

Perante os poucos estudos que abordam este assunto, estes sugerem que a prolactina e a sua concentração sérica devem ser consideradas fatores intervenientes da produção da enxaqueca, como resultado de uma hipersensibilidade dopaminérgica ou como resultado de outras alterações fisiológicas. Assim são deixadas algumas questões que surgiram no decorrer deste trabalho, acerca do tema. Será a hiperprolactinemia uma causa da enxaqueca? Ou será a enxaqueca uma causa da hiperprolactinemia? Ou por fim, será o aumento da prolactina, um efeito secundário das alterações do sistema dopaminérgico implicado na produção da enxaqueca?

Por conseguinte mais estudos serão necessários, com maior controlo das variáveis e com um maior número de doentes estudados, para melhor elucidação do assunto. Proponho contudo:

- a) Dar a conhecer, à população migranosa, os fatores precipitantes ou situações passíveis de desencadear enxaqueca, para uma melhor intervenção terapêutica além da farmacológica;
- b) Em casos de agravamento do quadro clínico, quantificar os níveis séricos de PRL, mesmo na ausência de alterações menstruais e imagens imagiológicas sem alterações;

6 - Bibliografia

1. Peres M. Dor de cabeça o que ela quer com você? São Paulo: Integrare; 2008.
2. Chaves A, Mello J, Gomes, C. Conhecendo sobre as enxaquecas. Revista Saúde e Pesquisa. 2009 Ago;2(2):265-271.
3. Hartman N. Resolution of migraine following bromocriptine treatment of prolactinoma. Headache 1995;35(7): 430-1.
4. Wessman M, Terwindt GM, Kaunisto MA, Palotie A, Ophoff RA. Migraine: a complex genetic disorder. Lancet Neurol. 2007 Jun;6(6):521-32.
5. Haut SR, Bigal ME, Lipton R. Chronic disorders with episodic manifestations: Focus on epilepsy and migraine. Lancet Neurol. 2006 Feb;5(2):148-157.
6. Pereira Monteiro JM. Cefaleias - Estudo Epidemiológico e clínico de uma população urbana. Tese de Doutorado. Porto: ICBAS; 1995.
7. Leonardi M, Steiner T, Scher A, Lipton R. The global burden of migraine: measuring disability in headache disorders with WHO's Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). J Headache Pain. 2005 Dec;6(6):429-40.
8. The International Classification of Headache disorders: 2nd edition. Cephalalgia 2004; 24 Suppl; 1:9-160.
9. Peixoto MJ. Genética da Enxaqueca. Tese de Mestrado. Porto: ICBAS; 2011.
10. Barret CF, van den Maagdenberg AM, Frants RR, Ferrari MD. Familial hemiplegic Migraine. Adv Genet. 2008;63:57-83.
11. Kelman L. The postdrome of the acute migraine attack. Cephalalgia. 2006;26(2):214-20.
12. Rees T, Watson D, Lipscombe S, Speight H, Cousins P, Hardman G, Dowson A. A prospective audit of food intolerance among migraine patients in primary care clinical practice. Headache Care. 2005;2(1):11-14.
13. Kelman L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. Cephalalgia. 2007 May;27(5):394-402.
14. Kemper RH, Meijer WJ, Korf J, Ter Horst GJ. Migraine and function of the immune system: a meta-analysis of clinical literature published between 1966 and 1999. Cephalalgia. 2001 Jun;21(5):549-57.
15. Millichap JG, Yee MM. The diet factor in pediatric and adolescent migraine. Pediatr Neurol. 2003 Jan;28(1):9-15.
16. Costa E, Ybarra M, Corrêa H, Teixeira A. Enxaqueca e depressão: comorbidade ou espectro? Moreira JR. 2006.
17. Allais G, Benedetto C. Update on menstrual migraine: from clinical aspects to therapeutical strategies. Neurol Sci. 2004 Oct;25 Suppl 3:S229-31.
18. MacGregor EA. Oestrogen and attacks of migraine with and without aura. Lancet Neurol. 2004 Jun;3(6):354-61.

19. Karthik N, Kulkarni GB, Taly AB, Rao S, Sinha S. Sleep disturbances in 'migraine without aura'-a questionnaire based study. *J Neurol Sci.* 2012 Oct 15;321(1-2):73-6.
20. Kelman L, Rains JC. Headache and sleep: examination of sleep patterns and complaints in a large clinical sample of migraineurs. *Headache.* 2005 Jul-Aug;45(7):904-10.
21. Peres M, Stiles MA, Siow HC, Silberstein SD. Excessive daytime sleepiness in migraine patients. *J. Neurol Neurosurg Psychiatric* 2005 Oct;76(10):1467-8.
22. Gupta R, Bhatia MS, Dahiya D, Sharma S, Sapra R, Semalti K, Dua RP. Impact of primary headaches on subjective sleep parameters among adolescents. *Ann Indian Acad Neurol.* 2008 Jul;11(3):164-9.
23. Smith MT, Edwards RR, McCann UD, Haythornthwaite JA. The effects of sleep deprivation on pain inhibition and spontaneous pain in women. *Sleep.* 2007 Apr;30(4):494-505.
24. Lautenbacher S, Kundermann B, Krieg JC. Sleep deprivation and pain perception. *Sleep Med Rev.* 2006 Oct;10(5):357-69.
25. Link A, Kuris A, Edvinsson L. Treatment of migraine attacks based on the interaction with the trigemino-cerebrovascular system. *J Headache Pain.* 2008 Feb;9(1):5-12.
26. Leao AA. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol.* 1944;7:359-390.
27. Somjen GG. Ion regulation in the brain: implications for pathophysiology. *Neuroscientist.* 2002 Jun;8(3):167-73.
28. Eikermann-Haerter K, Ayata C. Cortical spreading depression and migraine. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2010 May;10(3):167-73.
29. MB Russell, HK Iversen, J Olesen. Improved description of the migraine aura by a diagnostic aura diary. *Cephalalgia.* 1994 Apr;14(2):107-117.
30. Sánchez-del-Río M, Reuter U. Migraine aura: new information on underlying mechanisms. *Curr Opin Neurol.* 2004 Jun;17(3):289-93.
31. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol.* 1990 Aug;28(2):183-7.
32. Sarchielli P, Alberti A, Codini M, Floridi A, Gallai V. Nitric oxide metabolites, prostaglandins and trigeminal vasoactive peptides in internal jugular vein blood during spontaneous migraine attacks. *Cephalalgia.* 2000 Dec;20(10):907-18.
33. Edvinsson L, Villalón CM, MaassenVanDenBrink A. Basic mechanisms of migraine and its acute treatment. *Pharmacol Ther.* 2012 Dec;136(3):319-33.
34. Selby G, Lance J. Observations on 500 cases of migraine and allied vascular headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960 February;23(1): 23-32.
35. Strassman AM, Raymond SA, Burstein R. Sensitization of meningeal sensory neurons and the origin of headaches. *Nature.* 1996 Dec 12;384(6609):560-4.

36. Goadsby PJ, Edvinsson L. Joint 1994 Wolff Award Presentation. Peripheral and central trigeminovascular activation in cat is blocked by the serotonin (5HT)-1D receptor agonist 311C90. *Headache*. 1994 Jul-Aug;34(7):394-9.
37. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine--current understanding and treatment. *N Engl J Med*. 2002 Jan 24;346(4):257-70.
38. Villalón CM, Centurión D, Valdivia LF, de Vries P, Saxena PR. Migraine: pathophysiology, pharmacology, treatment and future trends. *Curr Vasc Pharmacol*. 2003 Mar;1(1):71-84.
39. Tajti J, Uddman R, Edvinsson L. Neuropeptide localization in the "migraine generator" region of the human brainstem. *Cephalalgia*. 2001 Mar;21(2):96-101.
40. Uddman R, Hara H, Edvinsson L. Neuronal pathways to the rat middle meningeal artery revealed by retrograde tracing and immunocytochemistry. *J Auton Nerv Syst*. 1989 Feb;26(1):69-75.
41. Bellamy JL, Cady RK, Durham PL. Salivary levels of CGRP and VIP in rhinosinusitis and migraine patients. *Headache*. 2006 Jan;46(1):24-33.
42. Schindler M, Holloway S, Hathway G, Woolf CJ, Humphrey PP, Emson PC. Identification of somatostatin sst2(a) receptor expressing neurones in central regions involved in nociception. *Brain Res*. 1998 Jul 6;798(1-2):25-35.
43. Helmchen C, Fu QG, Sandkühler J. Inhibition of spinal nociceptive neurons by microinjections of somatostatin into the nucleus raphe magnus and the midbrain periaqueductal gray of the anesthetized cat. *Neurosci Lett*. 1995 Mar 3;187(2):137-41.
44. Sarchielli P, Alberti A, Candelieri A, Floridi A, Capocchi G, Calabresi P. Glial cell line-derived neurotrophic factor and somatostatin levels in cerebrospinal fluid of patients affected by chronic migraine and fibromyalgia. *Cephalalgia*. 2006 Apr;26(4):409-15.
45. Ichikawa H, Schulz S, Höllt V, Sugimoto T. The somatostatin sst2A receptor in the rat trigeminal ganglion. *Neuroscience*. 2003;120(3):807-13.
46. Pawlak M, Messlinger K, Zehnter A, Schmidt RF. Somatostatin reduces the meningeal arterial blood flow in the rat. *Neurosci Lett*. 1999 Nov 26;276(1):33-6.
47. Russell MB, Rasmussen BK, Fenger K, Olesen J. Migraine without aura and migraine with aura are distinct clinical entities: a study of four hundred and eighty-four male and female migraineurs from the general population. *Cephalalgia*. 1996 Jun;16(4):239-45.
48. Cerbo R, Barbanti P, Buzzi MG, Fabbri G, Brusa L, Roberti C, Zanette E, Lenzi GL. Dopamine hypersensitivity in migraine: role of the apomorphine test. *Clin Neuropharmacol*. 1997 Feb;20(1):36-41.
49. Sabatini U, Rascol O, Rascol A, Montastruc JL. Migraine attacks induced by subcutaneous apomorphine in two migrainous parkinsonian patients. *Clin Neuropharmacol*. 1990 Jun;13(3):264-7.
50. Sicuteri F, Boccuni M, Fanciullacci M, D'Egidio P, Bonciani M. A new nonvascular interpretation of syncopal migraine. *Adv Neurol*. 1982;33:199-208.

51. Barbanti P, Bronzetti E, Ricci A, Cerbo R, Fabbrini G, Buzzi M, Amenta F, Lenzi G. Increased density of dopamine D₂ receptor in peripheral blood lymphocytes of migraineurs: a marker for migraine? *Neurosci Lett*. 1996 Mar 29;207(2):73-6.
52. Emilien G, Maloteaux JM, Geurts M, Hoogenberg K, Cragg S. Dopamine receptors--physiological understanding to therapeutic intervention potential. *Pharmacol Ther*. 1999 Nov;84(2):133-56.
53. Greenspan F, Gardner D. *Endocrinologia Básica e Clínica*. 7ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil; 2006.
54. Glezer A, Paraiba D, Carvalho. O papel da prolactina no lúpus eritematoso sistêmico: onde estamos. *Rev Bras Reumatol* 2009 Jan;49(2):153-63.
55. DeMaria JE, Lerant AA, Freeman ME. Prolactin activates all three populations of hypothalamic neuroendocrine dopaminergic neurons in ovariectomized rats. *Brain Res*. 1999 Aug 7;837(1-2):236-41.
56. Freeman M, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: Structure, Function, and Regulation of Secretion. *Physiol Rev*. 2000 Oct;80(4):1523-631.
57. Tappaz ML. GABA and anterior pituitary function: anatomical data. *Psychoneuroendocrinology*. 1984;9(2):85-95.
58. Vincent SR, Hökfelt T, Wu JY. GABA neuron systems in hypothalamus and the pituitary gland. Immunohistochemical demonstration using antibodies against glutamate decarboxylase. *Neuroendocrinology*. 1982 Feb;34(2):117-25.
59. Meister B, Hökfelt T, Geffard M, Oertel W. Glutamic acid decarboxylase- and gamma-aminobutyric acid-like immunoreactivities in corticotropin-releasing factor-containing parvocellular neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus. *Neuroendocrinology*. 1988 Nov;48(5):516-26.
60. Theodosis DT, Paut L, Tappaz ML. Immunocytochemical analysis of the GABAergic innervation of oxytocin- and vasopressin-secreting neurons in the rat supraoptic nucleus. *Neuroscience*. 1986 Sep;19(1):207-22.
61. Touraine P, Goffin V. *Physiologie de la prolactine*. EMC-Endocrinologie. 2005 Feb;2(1):50-76.
62. Hinkle PM, Tashjian AH Jr. Receptors for thyrotropin-releasing hormone in prolactin producing rat pituitary cells in culture. *J Biol Chem*. 1973 Sep 10;248(17):6180-6.
63. Bataille D, Peillon F, Besson J, Rosselin G. [Vasoactive intestinal peptide (VIP): specific receptors and adenylate cyclase activation in a human prolactin-secreting pituitary tumor]. *C R Seances Acad Sci D*. 1979 May 7;288(17):1315-7.
64. Clemens JA, Sawyer BD, Cerimele B. Further evidence that serotonin is a neurotransmitter involved in the control of prolactin secretion. *Endocrinology*. 1977 Mar;100(3):692-8.
65. MacIndoe JH, Turkington RW. Stimulation of human prolactin secretion by intravenous infusion of L-tryptophan. *J Clin Invest*. 1973 Aug;52(8):1972-8.

66. Gallo RV, Rabii J, Moberg GP. Effect of methysergide, a blocker of serotonin receptors, on plasma prolactin levels in lactating and ovariectomized rats. *Endocrinology*. 1975 Nov;97(5):1096-105.
67. Raymond V, Beaulieu M, Labrie F, Boissier J. Potent antidopaminergic activity of estradiol at the pituitary level on prolactin release. *Science*. 1978 Jun 9;200(4346):1173-5.
68. Léan AD, Ferland L, Drouin J, Kelly PA, Labrie F. Modulation of pituitary thyrotropin releasing hormone receptor levels by estrogens and thyroid hormones. *Endocrinology*. 1977 Jun;100(6):1496-504
69. Giguère V, Meunier H, Veilleux R, Labrie F. Direct effects of sex steroids on prolactin release at the anterior pituitary level: interactions with dopamine, thyrotropin-releasing hormone, and isobutylmethylxanthine. *Endocrinology*. 1982 Sep;111(3):857-62.
70. Cramer OM, Parker CR Jr, Porter JC. Estrogen inhibition of dopamine release into hypophysial portal blood. *Endocrinology*. 1979 Feb;104(2):419-22.
71. Kanyicska B, Stark E, Horváth G, Simonyi A, Fekete MI. Long-term ACTH induced diminished responsiveness of prolactin secretion to morphine. *Life Sci*. 1983 Jul 4;33(1):55-63.
72. Ignacak A, Kasztelnik M, Sliwa T, Korbut RA, Rajda K, Guzik TJ. Prolactin--not only lactotrophin. A "new" view of the "old" hormone. *J Physiol Pharmacol*. 2012 Oct;63(5):435-43.
73. Opalińska-Ciszek E, Niemczyk S, Matuszkiewicz-Rowińska J. [Prolactin (PRL), thyrotropin (TSH), free thyroid hormones (fT4), (fT3) and testosterone (TTE) level in men with chronic heart failure]. *Pol Arch Med Wewn*. 2005 Apr;113(4):320-5.
74. Prabhakar VK, Davis JR. Hyperprolactinaemia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008 Apr;22(2):341-53.
75. Nahas E, Nahás-Neto J, Pontes A, Dias R, Fernandes C, Estados hiperprolactinêmicos - inter-relações com o psiquismo. *Rev. Psiq. Clín*. 2006;33(2):68-73.
76. Papakostas Y, Daras M, Markianos M, Stefanis C. Increased prolactin response to thyrotropin releasing hormone during migraine attacks. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1987 Jul;50(7):927-8.
77. Peres MF, Sanchez del Rio M, Seabra ML, Tufik S, Abucham J, Cipolla-Neto J, Silberstein SD, Zukerman E. Hypothalamic involvement in chronic migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001 Dec;71(6):747-51.
78. El-Kattan M, El-Siessy O. Serum melatonin, prolactin and cortisol assessment in chronic migraine. *Egypt J. Neurol. Psychiat. Neurosurg.*, 2004, 41(1): 263-271.
79. Masoud SA, Fakharian E. Serum prolactin and migraine. *Ann Saudi Med*. 2005 Nov-Dec;25(6):489-91.
80. Cavestro C, Rosatello A, Marino MP, Micca G, Asteggiano G. High prolactin levels as a worsening factor for migraine. *J Headache Pain*. 2006 Apr;7(2):83-9.

81. Bosco D, Belfiore A, Fava A, De Rose M, Plastino M, Ceccotti C, Mungari P, Iannacchero R, Lavano A. Relationship between high prolactin levels and migraine attacks in patients with microprolactinoma. *J Headache Pain*. 2008 Apr;9(2):103-7.
82. Silberstein SD, Lipton RB. Chronic daily headache. *Curr Opin Neurol*. 2000 Jun;13(3):277-83.
83. Verri AP, Proietti Cecchini A, Galli C, Granella F, Sandrini G, Nappi G. Psychiatric comorbidity in chronic daily headache. *Cephalalgia*. 1998 Feb;18 Suppl 21:45-9.
84. Covelli V, Munno I, Pellegrino NM, Di Venere A, Jirillo E, Buscaino GA. Exaggerated spontaneous release of tumor necrosis factor-alpha/cachectin in patients with migraine without aura. *Acta Neurol (Napoli)*. 1990 Aug;12(4):257-63.
85. Buchgreitz L, Lyngberg AC, Bendtsen L, Jensen R. Frequency of headache is related to sensitization: a population study. *Pain*. 2006 Jul;123(1-2):19-27.
86. Awaki E, Takeshima T, Takahashi K. A neuroendocrinological study in female migraineurs: prolactin and thyroid stimulating hormone responses. *Cephalalgia*. 1989 Sep;9(3):187-93.
87. Abe T, Matsumoto K, Kuwazawa J, Toyoda I, Sasaki K. Headache associated with pituitary adenomas. *Headache*. 1998 Nov-Dec;38(10):782-6.
88. Levy MJ, Matharu MS, Goadsby PJ. Prolactinomas, dopamine agonists and headache: two case reports. *Eur J Neurol*. 2003 Mar;10(2):169-73.