

# Capítulo 1

## Fisiopatologia da enxaqueca e sua terapêutica farmacológica

### 1. Introdução geral

#### 1.1. Perspectiva histórica da fisiopatologia da enxaqueca e sua terapêutica

Segundo Silberstein e colaboradores (1998a), a primeira descrição de enxaqueca remonta a 1200 A.C. O papiro de Ebers, encontrado na necrópole de Tebas, é uma receita egípcia para as cefaleias, mencionando a enxaqueca, nevralgias e outras dores agudas da cabeça. Hipócrates, no ano de 400 A.C., foi o primeiro a descrever os sintomas visuais da enxaqueca que precedem a fase da cefaleia e o respectivo alívio através do vômito. Hipócrates descreveu uma luz brilhante, geralmente no olho direito, seguida de uma dor violenta que começava nas têmporas e eventualmente atingia toda a cabeça e zona do pescoço. No século XVII Thomas Willis não só descreveu anatomicamente o círculo de Willis, como fez observações extraordinariamente precisas da enxaqueca, que são consideradas como o primeiro tratado moderno sobre o assunto. Introduziu pela primeira vez o termo neurologia e desenvolveu a teoria vascular da enxaqueca, na qual indicava a vasodilatação como responsável pela gênese desta patologia. Os sintomas da enxaqueca estariam relacionados com espasmos que ascendiam lentamente, tendo o seu início nas terminações dos nervos periféricos. Thomas Willis tinha consciência que, apesar da sua gravidade, a enxaqueca era benigna e apontou como causas a hereditariedade, estados atmosféricos e a alimentação. Em 1778, William Forthergill usou o termo espectros de fortificação para descrever os problemas visuais observados na enxaqueca clássica. Problemas visuais, incluindo espectros de fortificação e auras, são os problemas neurológicos focais mais vulgares

nos indivíduos que sofrem de enxaqueca. Estas características visuais invulgares são de origem cerebral e não ocular. Edward Liveing, em 1873, foi o primeiro a considerar a origem não vascular da enxaqueca, considerando-a uma disfunção cerebral originada por descargas do sistema nervoso central, à semelhança da epilepsia. William Gowers, já nos finais do século XIX, concordando com Liveing, subscreveu a teoria neurogénica da enxaqueca. Gowers salientou ainda a importância de um estilo de vida saudável e propôs inclusive uma solução alcoólica de nitroglicerina a 1% para o tratamento das cefaleias. Já no século XX, em 1938, John Graham e Harold Wolff conduziram os primeiros estudos laboratoriais sobre cefaleias e estabeleceram as suas bases científicas: demonstraram que a ergotamina actuava por meio da constrição dos vasos sanguíneos apoiando a teoria vascular da enxaqueca. No entanto, a teoria neurogénica sofre um novo impulso nos finais do século XX, com os estudos de Moskowitz e colaboradores (Markowitz et al., 1987 e 1988; Moskowitz, 1984 e 1991) envolvendo o sistema trigémico-vascular, isto é, as fibras nervosas sensitivas com origem na divisão oftálmica do nervo trigémico que inervam os vasos sanguíneos meníngeos. O fenómeno denominado de inflamação neurogénica envolvia, por um lado, a libertação pelas terminações nervosas de peptídeos vasoactivos e, por outro, uma vasodilatação dos vasos sanguíneos intracranianos que provocaria dor e subsequente activação neuronal. Assim, a teoria vascular e a teoria neurogénica, inicialmente opostas, passaram a ser vistas como complementares numa única teoria, a hipótese neurovascular da enxaqueca, que explicaria os sintomas de aura e a fase de cefaleia. Actualmente propõe-se que a activação do sistema trigémico-vascular ocorre secundariamente a um factor despoletador da crise de enxaqueca. O “gerador de enxaqueca” envolverá certos núcleos do tronco cerebral, cuja disfunção, associada a uma canalopatia familiar, determinará o início das crises de enxaqueca (Silberstein, 2004).

Acompanhando as diferentes teorias sobre a fisiopatologia da enxaqueca também o tratamento da mesma sofreu uma evolução. Desde a

trepanação, iniciada no neolítico, passando pelo método egípcio de compressão do crânio e pela utilização durante o século XIII de soluções de ópio e vinagre, até aos primeiros relatos na literatura médica do século XIX da utilização de extractos da cravagem do centeio. A ergotamina foi isolada pela primeira vez por Stoll em 1918 e usada primeiramente em obstetria e ginecologia, até que Rothlin, em 1925, tratou com sucesso um caso de enxaqueca severa e refractaria com uma injeção subcutânea de tartarato de ergotamina, reforçando a teoria vascular da enxaqueca. Em 1943 Stoll e Hofmann sintetizaram a dihidroergotamina (DHE) que foi posteriormente introduzida no tratamento da enxaqueca por Horton, Peters e Blumenthal. A abordagem actual do tratamento das crises de enxaqueca consiste na utilização dos triptanos, agonistas dos receptores 5-HT<sub>1B/1D</sub> (Perry e Markham, 1998; Tfelt-Hansen et al., 2000), cujo protótipo é o sumatriptano, desenvolvido por Humphrey e colaboradores (1989) com base na observação de alívio da enxaqueca pela serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT).

## **1.2. Classificação e critérios de diagnóstico da enxaqueca**

A enxaqueca é uma cefaleia primária caracterizada por várias combinações de alterações neurológicas, gastrointestinais e autonómicas. A enxaqueca pode ser dividida em dois subtipos principais: A enxaqueca sem aura e a enxaqueca com aura. A enxaqueca sem aura é uma síndrome clínica caracterizada por cefaleia com características específicas e sintomas associados. A enxaqueca com aura caracteriza-se por uma fase de aura, que precede ou, às vezes, acompanha a cefaleia. Os doentes de enxaqueca de ambos os subtipos também experimentam uma fase de sintomas premonitórios ou prodromos, que ocorre horas ou dias antes da cefaleia e uma fase de resolução da cefaleia.

Os sintomas premonitórios ocorrem em cerca de 60% dos doentes com igual frequência na enxaqueca com e sem aura (Silberstein et al.,

1998d), e incluem hipoactividade, hiperactividade, irritabilidade, depressão, sede, apetite específico para determinados alimentos, bocejos repetidos, foto e fonofobia, visão enevoada e outros sintomas inespecíficos relatados pelos doentes.

A aura é um complexo de sintomas neurológicos inequivocamente localizáveis no córtex cerebral ou no tronco cerebral, que se desenvolvem gradualmente em 5 a 20 minutos e duram menos de 60 minutos. Os sintomas neurológicos incluem distúrbios visuais homónimos, distúrbios sensoriais unilaterais, tais como parestesia e/ou adormecimento das extremidades e face e problemas de linguagem ou de motricidade unilaterais. Os distúrbios visuais incluem fosfenos (manchas, clarões ou ziguezagues brilhantes), névoa parcial do campo visual e escotomia cintilante (névoa visual central envolta por uma linha cintilante e em ziguezague) e como são bilaterais pensa-se que terão origem no córtex occipital. Estudos sistemáticos têm demonstrado que a maioria dos doentes com aura visual têm ocasionalmente distúrbios sensoriais. Por outro lado, os doentes com sintomas nas extremidades praticamente apresentam sempre sintomas de aura visual (Silberstein et al., 1998d).

A cefaleia, náusea e/ou fotofobia geralmente seguem os sintomas neurológicos da aura, imediatamente ou após um intervalo livre inferior a uma hora. A cefaleia habitualmente persiste por 4 a 72 horas, mas pode estar completamente ausente. As características típicas desta cefaleia são: localização unilateral, qualidade pulsátil, intensidade moderada ou severa, exacerbada por actividades físicas rotineiras e associação com náusea e/ou foto e fonofobia.

Na fase de resolução o doente pode sentir-se esgotado, irritado, com dificuldades em se concentrar.

Segundo a Sociedade Internacional de Cefaleias (Subcomissão de classificação das cefaleias da IHS, 2005) o diagnóstico da enxaqueca é feito com base no perfil de sintomas de crises anteriores descritos pelo doente.

Nos quadros I e II estão descritos os critérios de diagnóstico dos dois principais subtipos de enxaqueca: enxaqueca sem e com aura.

### Quadro I

#### **Critérios de diagnóstico de enxaqueca sem aura (enxaqueca comum):**

- A. Pelo menos 5 crises preenchendo os critérios de B a D.
- B. Cefaleia durando 4 a 72 horas (não tratada ou tratada sem sucesso)<sup>1</sup>.
- C. A cefaleia tem no mínimo duas das seguintes características:
  - 1. Localização unilateral.
  - 2. Qualidade pulsátil.
  - 3. Intensidade moderada ou severa.
  - 4. Exacerbada por actividades físicas rotineiras como subir escadas.
- D. Durante a cefaleia há no mínimo um dos seguintes sinais ou sintomas:
  - 1. Náuseas e/ou vômitos.
  - 2. Fotofobia e fonofobia.
- E. A história clínica, o exame físico e neurológico não sugerem uma cefaleia secundária resultante de doença orgânica ou traumatismo.

<sup>1</sup> Em crianças as crises podem durar de 1 a 72 horas. Se o doente dormir e acordar sem a crise, a duração da crise é considerada até à hora do despertar.

## Quadro II

### **Critérios de diagnóstico de enxaqueca com aura típica (enxaqueca clássica):**

- A. Pelo menos 2 crises que satisfaçam os critérios de B a D.
- B. Aura consistindo em pelo menos um dos seguintes, mas sem nenhuma parésia:
  - 1. Sintomas visuais completamente reversíveis, incluindo características positivas (por exemplo luzes cintilantes, manchas ou linhas oscilantes) e/ou características negativas (isto é, perda de visão).
  - 2. Sintomas sensoriais completamente reversíveis, incluindo características positivas (formigueiro) e/ou características negativas (adormecimento).
  - 3. disfasia completamente reversível.
- C. Pelo menos dois dos seguintes:
  - 1. Sintomas visuais homónimos e/ou sintomas sensoriais unilaterais.
  - 2. Pelo menos um sintoma de aura desenvolvendo-se gradualmente durante 5 ou mais minutos e/ou diferentes sintomas de aura a ocorrerem em sucessão durante 5 ou mais minutos.
  - 3. Cada sintoma dura entre 5 e 60 minutos.
- D. Cefaleia que preenchendo os critérios B a D para enxaqueca sem aura começa durante ou segue-se à aura num período de 60 minutos.
- E. A história clínica, o exame físico e neurológico não sugerem uma cefaleia secundária resultante de doença orgânica ou traumatismo.

Ainda dentro do subtipo de enxaqueca com aura incluem-se a aura típica com cefaleia atípica (que não observa os critérios de B a D de enxaqueca sem aura), aura típica sem cefaleia, enxaqueca hemipléica familiar, enxaqueca hemipléica esporádica e enxaqueca de tipo basilar. Na enxaqueca hemipléica familiar e esporádica, incluem-se os doentes com enxaqueca com aura, incluindo parésia totalmente reversível, associada ou não a uma forma de hereditariedade de tipo dominante. A enxaqueca de tipo basilar, anteriormente denominada de enxaqueca da artéria basilar, é uma enxaqueca com sintomas de aura claramente originados no tronco encefálico e/ou em ambos os hemisférios cerebrais simultaneamente mas sem nenhuma parésia.

### **1.3. Epidemiologia da enxaqueca**

Os estudos epidemiológicos no âmbito das cefaleias, pela análise que fazem da sua extensão e distribuição, bem como do seu impacto no indivíduo e na sociedade em geral, são determinantes no estabelecimento de diagnósticos e tratamento das cefaleias. A análise de dados sociodemográficos, factores de risco familiares e ambientais e a comorbilidade, pode ajudar, por um lado, a identificar grupos de risco de desenvolvimento de cefaleias, e por outro, a compreender melhor os mecanismos da doença. O estudo da comorbilidade da enxaqueca, nomeadamente com outras perturbações neurológicas e psiquiátricas – acidente vascular cerebral (AVC), epilepsia, depressão e ansiedade – tem implicações quer a nível de diagnóstico diferencial, quer a nível da instituição do tratamento (Lipton e Silberstein, 1994). Se, por um lado, as condições coexistentes limitam a terapêutica medicamentosa na enxaqueca, por outro lado, podem criar oportunidades terapêuticas, como é o caso da profilaxia da enxaqueca com antidepressivos em indivíduos nos quais coexiste a depressão. É difícil estabelecer fronteiras entre condições cujo diagnóstico é baseado em sintomas, tal como percebidos pelo doente,

e portanto também sujeitos a subjectividade. No âmbito das cefaleias, é difícil estabelecer uma fronteira nítida entre a enxaqueca e cefaleia tipo de tensão episódica pouco frequente (CTT). Alguns autores consideram mesmo as duas condições como extremos de um *continuum* de gravidade, variando mais em grau do que em qualidade (Featherstone, 1985). No entanto, os estudos epidemiológicos que têm sido conduzidos têm considerado a enxaqueca e a CTT como perturbações distintas, embora muitos doentes tenham mais de um tipo de cefaleia ou apresentam alterações nos padrões das cefaleias ao longo do tempo.

Rasmussen e colaboradores (1991a) conduziram o primeiro estudo epidemiológico de acordo com os critérios de diagnóstico da Sociedade Internacional de Cefaleias (*International Headache Society, IHS*) de 1988 (Classification committee of the IHS, 1988). Nele avaliaram a distribuição populacional de todos os tipos de cefaleias numa amostra representativa da população de Copenhaga. Os resultados apontaram a CTT como a cefaleia primária mais comum comparativamente com a enxaqueca (prevalência: 78% *versus* 16%), tendo sido a prevalência da CTT nos homens de 63% e nas mulheres de 86%. A prevalência durante a vida da enxaqueca foi de 16%-8% nos homens e de 25% nas mulheres, com uma razão homem:mulher de incidência de 1:3. A prevalência durante o ano anterior foi de 10%-6% nos homens e de 15% nas mulheres. Relativamente aos dois principais subtipos de enxaqueca, a prevalência durante o ano anterior da enxaqueca sem aura foi de 6%, com uma razão homem:mulher de incidência de 1:5, e a prevalência da enxaqueca com aura foi de 4%, com uma razão homem:mulher de incidência de 2:3 (Rasmussen e Olesen, 1992).

Outros estudos com base populacional conduzidos na Europa Ocidental e nos Estados Unidos têm analisado a prevalência da enxaqueca por sexo com valores muito aproximados dos descritos, traduzindo a maior prevalência da enxaqueca na mulher (Stewart et al., 1992; Henry et al., 1992; O'Brien et al., 1994; Launer et al., 1999; Dahlof e Linde, 2001).

A prevalência da enxaqueca varia igualmente com a idade, sendo maior nos rapazes do que nas raparigas antes da puberdade, após o que ocorre a inversão da distribuição por sexo a favor da mulher. No adulto assiste-se a um aumento da prevalência em ambos os sexos até aos 40 anos após o que se observa um declínio igualmente em ambos os sexos (Silberstein et al., 1998b).

Outros aspectos sociodemográficos parecem estar relacionados com a enxaqueca. Por exemplo, nos Estados Unidos, alguns estudos epidemiológicos em adultos que utilizaram a ocupação como medida de *status* socioeconómico revelaram existir uma relação inversa entre a enxaqueca e a classe social, isto é, a enxaqueca parece ter maior prevalência naqueles que auferem de rendimentos mais baixos (Stewart et al., 1992; Kryst e Scheel, 1994), embora Dahlof e Linde (2001) não tenham observado qualquer correlação entre a prevalência da enxaqueca e o grupo social na população Sueca, à semelhança de outros investigadores (O'Brien et al., 1994). No que diz respeito à comorbilidade, alguns estudos, fazendo uma revisão clínica caso-a-caso, atribuíram à enxaqueca 1 a 17% das trombozes ocorridas em doentes com idade inferior a 50 anos (Welch, 1994; Bogousslavsky et al., 1987); Andermann (1987) relatou uma prevalência média da epilepsia de 5,9% em doentes de enxaqueca e Breslau e colaboradores (1993 e 1994) estudando a comorbilidade de afecções psiquiátricas em jovens adultos com enxaqueca de acordo com os critérios da *IHS*, verificou um *odds ratio* de 4,5 para a depressão maior e de 3,2 para a ansiedade, sendo a enxaqueca com aura aquela mais fortemente associada com estas perturbações psiquiátricas.

#### **1.4. Fisiopatologia da enxaqueca**

O estudo das cefaleias sofreu um grande impulso com a publicação da respectiva classificação pela Sociedade Internacional de Cefaleias em 1988, o que permitiu a uniformização no estabelecimento de diagnósticos

precisos, com o mínimo de variabilidade interobservacional. A dor de cabeça é uma experiência humana comum, diversa na sua expressão, complexa na sua manifestação e difícil de compreender através de um único mecanismo. Nos últimos vinte anos o debate tem sido aceso sobre a origem neurogénica ou vascular da enxaqueca. No entanto, os estudos correntes, quer funcionais quer moleculares, apontam cada vez mais para a incorporação destes dois aspectos numa única hipótese integrada explicativa da fisiopatologia da enxaqueca.

#### **1.4.1. Predisposição genética**

Estudos realizados com base em famílias, gémeos homozigóticos e na população em geral sugerem o envolvimento de factores genéticos na génese da enxaqueca, sobretudo da enxaqueca com aura, onde o risco familiar relativo é de 3,8 comparativamente com 1,9 da enxaqueca sem aura (Russel e Olesen, 1995). Na procura de um defeito genético na enxaqueca Ophoff e colaboradores (1996) ao estudarem quatro famílias com enxaqueca hemiplégica familiar (EHF), observaram mutações no gene CACNA1A do cromossoma 19p13, responsável pela codificação da subunidade  $\alpha_{1A}$  de canais de cálcio específicos cerebrais do tipo P/Q. Como a EHF é parte de um espectro de enxaquecas, sugere-se a mesma etiologia para outros tipos de enxaquecas, nomeadamente enxaquecas com aura. Com efeito, Frants e colaboradores (1998), em dois estudos independentes de famílias com ou sem aura, verificaram o envolvimento do gene da EHF no cromossoma 19p13 em formas de enxaqueca não-hemiplégicas, com maior contribuição para a enxaqueca com aura. Os canais de cálcio neuronais do tipo P medeiam a libertação de 5-hidroxitriptamina (5-HT). A disfunção destes canais pode comprometer a libertação de 5-HT e predispor o indivíduo para crises de enxaqueca. Mais ainda, é conhecida a deficiência de magnésio no córtex de doentes de enxaqueca (Ramadan et al., 1989) e a interacção do magnésio com canais de cálcio. Finalmente o cálcio é

importante no mecanismo de depressão cortical alastrante (*cortical spreading depression, CSD*), que explanarei adiante e que se crê estar envolvido no início das crises de enxaqueca com aura. Assim o comprometimento da função dos canais de cálcio cerebrais pode levar, por um lado, ao comprometimento da estabilidade membranar e, por outro, à alteração do limiar de excitação a factores desencadeantes externos ou internos. Isto sugere que a enxaqueca faz parte de um espectro de canalopatias (Silberstein et al., 1998c; Edvinsson, 1999).

#### **1.4.2. A teoria vascular da enxaqueca**

Durante muitos anos a teoria vascular considerou a enxaqueca basicamente uma perturbação vascular craniana em que a dor ocorria como resultado da activação de nervos sensoriais perivasculares pelos vasos sanguíneos intracranianos extracerebrais anormalmente dilatados (Wolff, 1963). Esta teoria explicava basicamente, por um lado, o carácter pulsátil da cefaleia da enxaqueca e, por outro, a eficácia de fármacos vasoconstritores como os ergotamínicos, embora não explicasse a falta de eficácia clínica de outros potentes agentes vasoconstritores como a noradrenalina. Esta discrepância direccionou o interesse dos investigadores para os nervos sensoriais que inervam os vasos sanguíneos meníngeos (Hargreaves et al., 1999).

#### **1.4.3. A inervação dos vasos sanguíneos intracranianos**

As principais artérias cerebrais que irrigam o cérebro humano fazem parte do sistema da carótida interna (circulação anterior) e do sistema vertebrobasilar (circulação posterior) e comunicam entre si na base do cérebro através de um sistema arterial de anastomoses denominado círculo de Willis. Os ramos das artérias que constituem o círculo de Willis estendem-se pela superfície do cérebro, penetram na *pia mater* e tornam-se

os vasos responsáveis pela nutrição do tecido nervoso cerebral. O uso de técnicas imunohistoquímicas permitiu demonstrar que os vasos sanguíneos cerebrais são inervados por fibras nervosas simpáticas, parassimpáticas e sensoriais. Juntamente com os neurotransmissores clássicos coexistem nas mesmas fibras nervosas cerebrovasculares uma multiplicidade de novas substâncias neurotransmissoras, entre as quais neuropeptídeos. As fibras nervosas simpáticas têm origem no gânglio cervical superior, contêm noradrenalina (NA), neuropeptídeo Y (NPY) e possivelmente trifosfato de adenosina (ATP) e medeiam a vasoconstrição (Edvinsson et al., 1993). As fibras nervosas parassimpáticas, que mediam a vasodilatação, têm origem principalmente nos gânglios óptico e esfenopalatino, contêm acetilcolina (ACh), o peptídeo intestinal vasoactivo (*vasoactive intestinal peptide, VIP*) e utilizam igualmente como mediador o monóxido de azoto (*nitric oxide, NO*) (Edvinsson et al., 1993). A utilização de anticorpos contra a 5-HT evidenciou a presença de nervos contendo 5-HT, quer na parede das principais artérias cerebrais, quer na parede dos pequenos vasos da *pia mater* que irrigam o tecido nervoso cerebral em várias espécies animais (Lincoln, 1995). No entanto, ainda é matéria de debate se este conteúdo em 5-HT se deve à presença de verdadeiros nervos serotoninérgicos (Reinhard et al., 1979; Edvinsson et al., 1983a) ou se deve à simples coexistência da 5-HT e NA em nervos simpáticos (Jackowski et al., 1989; Yu e Lee, 1989).

#### **1.4.4. O sistema trigémino-vascular e a inflamação neurogénica**

O cérebro tem uma inervação sensorial muito esparsa, sendo as meninges, os tecidos intracranianos determinantes na geração da dor (Moskowitz, 1991). Os nervos sensoriais que inervam os vasos sanguíneos meníngeos têm origem na primeira divisão do nervo trigémio (V par de nervos cranianos), o ramo oftálmico. Os vasos sanguíneos meníngeos são reactivos a muitas substâncias vasoactivas (Williamson et al., 1997a) e a sua estimulação eléctrica ou mecânica produz dor de cabeça intensa que é

mediada pelo sistema nervoso trigeminal (Moskowitz 1984; Strassman et al., 1986). Os corpos celulares dos neurónios que dão origem às terminações nervosas sensoriais encontram-se no gânglio trigeminal (Goadsby et al., 1991) que, por sua vez, estabelecem conexões de primeira ordem com neurónios no *nucleus caudalis* do trigémio no tronco cerebral (Goadsby e Zagami, 1991).

As referidas terminações nervosas sensoriais contêm diversas substâncias vasoactivas pró-inflamatórias, nomeadamente substância P, neurocinina A (NKA) e peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (*calcitonin gene related peptide, CGRP*) (Edvinsson et al. 1983b, 1987a, 1988). No sistema trigeminal humano, os neurónios expressando imunoreactividade ao CGRP perfazem 40% do total de células neuronais, enquanto que os neurónios expressando imunoreactividade à substância P perfazem apenas 18% (Edvinsson et al., 1987b). Verifica-se também no Homem a co-localização do CGRP e da substância P em alguns corpos celulares (Quarto et al., 1992). A substância P e a NKA causam sobretudo um aumento da permeabilidade vascular e consequente exsudação de plasma, enquanto que o CGRP provoca uma vasodilatação sustentada, sem afectar a permeabilidade vascular. O efeito da substância P e da NKA é mediado pelos receptores endoteliais da neurocinina (NK), com libertação de NO e o CGRP tem acções directas no músculo liso vascular através da activação de receptores CGRP<sub>1</sub> (Hargreaves et al., 1999; Edvinsson et al., 1997). A activação dos nervos sensoriais trigeminiais perivasculares, pela vasodilatação dos vasos sanguíneos meníngeos, provoca a libertação dos referidos peptídeos vasoactivos que, por sua vez, provocam uma resposta inflamatória estéril e local das meninges (Goadsby et al., 1990 e 1993). A activação desta cascata de acontecimentos leva à perpetuação de um ciclo vicioso com a amplificação da vasodilatação inicial e a intensificação do estímulo nóxico. A sensibilização das fibras sensoriais trigeminiais, na sequência da inflamação neurogénica provocada pelos peptídeos vasoactivos, leva a que estímulos previamente inócuos, como as pulsações

dos vasos sanguíneos e as alterações da pressão intracraniana, sejam percebidos como dolorosos. A hiperalgesia é agravada pela tosse e pelos movimentos cefálicos bruscos.

#### **1.4.5. A serotonina na fisiopatologia da enxaqueca**

O envolvimento da 5-HT na enxaqueca foi ponderado pela primeira vez por Sicuteri e colaboradores, em 1961, ao observarem que a excreção urinária do ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), o principal metabolito da 5-HT, se encontrava aumentada durante uma crise de enxaqueca (Humphrey, 1991). Durante uma crise de enxaqueca sem aura observa-se igualmente uma libertação de 5-HT a partir da sua fracção plaquetar (Ferrari et al., 1989) e entre crises, com ou sem aura, os doentes de enxaqueca têm níveis plasmáticos significativamente baixos de 5-HT e altos de 5-HIAA (Ferrari et al., 1989), provavelmente por apresentarem um metabolismo sistémico normalmente aumentado. Durante uma crise de enxaqueca, para além de uma libertação de 5-HT plaquetar, observa-se também uma redução da actividade das enzimas envolvidas no metabolismo da 5-HT, para que os níveis de 5-HT farmacologicamente activa se normalizam temporariamente nestes doentes (Ferrari et al., 1989). Assim parece que a enxaqueca ocorre em doentes com níveis de 5-HT farmacologicamente activa anormalmente baixos, o que pode afectar o sistema vascular craniano e, o aumento de 5-HT durante as crises pode ser considerado um mecanismo de autodefesa, teoria que é confirmada pelo abortar das crises com a administração de agonistas da 5-HT (Humphrey, 1991).

#### **1.4.6. O NO na fisiopatologia da enxaqueca**

A teoria da intervenção do NO na inflamação neurogénica surgiu dos resultados de vários estudos: verificou-se a expressão da imunoreactividade da sintase do NO nos corpos celulares do nervo trigémio (Thomsen et al.,

1993; Olesen et al., 1995; Edvinsson et al., 1998); observou-se a sensibilidade dos doentes de enxaqueca a sistemas doadores de NO como a nitroglicerina (Thomsen et al., 1993); e existe evidencia preliminar da eficácia clínica na enxaqueca dos inibidores da sintase do NO (Lassen et al., 1997).

#### **1.4.7. Alterações hemodinâmicas cerebrais e a aura da enxaqueca**

Inicialmente o grupo de Harold Wolff em 1961, à luz da teoria vascular da enxaqueca e com a tecnologia rudimentar de que dispunha, considerou os sintomas de aura como sendo o resultado de uma isquémia cerebral induzida por vasoconstricção e a cefaleia consequência de uma hiperémia reactiva com estimulação das fibras perivasculares sensíveis à dor (Olesen, 1993). Os sintomas da aura visual, sensorial ou motora seriam devidos à vasoconstricção do vaso sanguíneo responsável pela irrigação da área cortical correspondente. Com as actuais possibilidades técnicas de medir o fluxo sanguíneo regional cerebral (*regional cerebral blood flow, rCBF*), com uma boa resolução espacial, tornou-se evidente que os padrões do rCBF eram incompatíveis com o simples espasmo das principais artérias extracerebrais intracranianas como acontecimento primordial. A aura típica da enxaqueca, de sintomas visuais e sensoriais, está relacionada com uma redução do rCBF que começa normalmente na região occipital (pólo posterior do cérebro) e que se propaga às regiões temporal e parietal, acabando por envolver ocasionalmente todo o hemisfério. Isto foi demonstrado pela primeira vez por Olesen e colaboradores em 1981. Esta hipoperfusão propaga-se através do córtex a uma velocidade calculada de 2-3 mm/min, sem ter em consideração as circunvoluções características do cérebro humano (Lauritzen et al., 1984). A então chamada oligoémia alastrante não respeita o território vascular e é pouco provável que seja devido a vasoconstricção. Por outro lado Olesen e colaboradores (1990) verificaram que, não exactamente como Wolff sugeriu, a fase de cefaleia

parece não estar associada à hiperperfusão que se observa na sequência da hipoperfusão, tanto mais que geralmente ocorre a remissão dos sintomas da aura ao fim de uma hora, enquanto que a hipoperfusão persiste várias horas. No entanto, os estudos referidos apontam para uma relação temporal e topográfica entre a área de reduzido rCBF, sintomas da aura e a cefaleia (Olesen et al., 1990). Contrariamente à enxaqueca com aura, não foram observadas alterações do rCBF durante a enxaqueca sem aura (Lauritzen e Olesen, 1984; Diener, 1997) o que confirma que as alterações focais do rCBF estão relacionadas com a aura e não com a cefaleia ou os sintomas associados, que são comuns aos dois subtipos de enxaqueca.

#### **1.4.8. Depressão cortical alastrante e a aura da enxaqueca**

A CSD foi pela primeira vez descrita por Leão, em 1944, como uma depressão da actividade electroencefalográfica que se propagava lentamente no córtex cerebral. Estudos em modelos animais relacionam a CSD com as alterações do rCBF descritas anteriormente (Piper et al, 1991; Lacombe et al, 1992). Durante uma crise espontânea de enxaqueca, ao analisar-se o rCBF, foi demonstrada uma correlação entre a velocidade de propagação anterior da hipoperfusão e a velocidade da CSD (Woods et al., 1994). A resposta cerebral à onda de despolarização neuronal e glial, seguida de supressão sustentada da actividade neuronal característica da CSD, consiste num aumento transitório do fluxo sanguíneo cerebral seguido de uma diminuição prolongada do mesmo (Piper et al, 1991; Lacombe et al, 1992). Recentemente estudos em ressonância funcional, utilizando a técnica BOLD (*Blood Oxigenation level-dependent*) demonstraram a associação directa da CSD à aura da enxaqueca em seres humanos (Hadjikhani et al., 2001). A enxaqueca é considerada actualmente como uma síndrome na qual existe uma excitabilidade neuronal anormal do córtex cerebral produzindo susceptibilidade para a ocorrência da CSD em doentes de enxaqueca (Silberstein, 2004). Associada à CSD está uma perturbação

transitória nos mecanismos de homeostase iónica que culmina na acidificação local do meio extracelular com acumulação de potássio (60-80 mM) e na redistribuição de sódio e cloro pelos compartimentos intracelulares (Kempinski et al., 1991). O restabelecimento do potencial de membrana (repolarização) é um processo que consome energia e portanto a hiperperfusão, que se segue à hipoperfusão, é o meio necessário para fornecer os nutrientes adequados às exigências metabólicas do momento. Shinohara e colaboradores (1979) e Mies e Paschen (1984) observaram, respectivamente, um aumento no metabolismo da glucose e do ATP durante a CSD em modelos animais.

#### **1.4.9. Evidências para um mecanismo central na enxaqueca**

Ao longo da última década vários grupos de investigadores têm-se debruçado novamente sobre a hipótese de um mecanismo central da enxaqueca. Moskowitz e colaboradores (1993) demonstraram que após a indução da CSD havia um aumento da expressão da *c-fos-like* no *nucleus caudalis* do trigémio, indicando haver claramente uma sensibilização central a partir das terminações nervosas periféricas das fibras sensoriais trigeminais. A expressão da *c-fos-like* igualmente nas pontas dorsais das vértebras cervicais C1 e C2 (Kaube et al., 1993a) contribui para a teoria de uma extensão cervical do *nucleus caudalis* do trigémio, originando um complexo trigeminocervical. A teoria de um “centro gerador da enxaqueca” no tronco cerebral tornou-se igualmente evidente através do estudo das alterações do rCBF, com tomografia de emissão de positrões (*positron emission tomography*, PET). Weiller e colaboradores (1995) verificaram que o aumento do fluxo sanguíneo cortical observado durante uma crise espontânea de enxaqueca era normalizado com o sumatriptano, mas este não tinha qualquer efeito nas alterações do fluxo sanguíneo a nível do tronco cerebral. Isto é, a activação do tronco cerebral persistia após a injeção do triptano que, no entanto, induzia o alívio completo da cefaleia e

dos sintomas associados foto e fonofobia. Com a introdução do zolmitriptano na terapêutica da enxaqueca, cuja lipofilia lhe permite atravessar a barreira hematoencefálica, reforçou-se a ideia de um mecanismo de acção central para este grupo farmacológico (Martin, 1997). Com efeito, utilizando a libertação do CGRP e do VIP como marcadores da activação do nervo trigémio e do nervo facial, respectivamente, verificou-se que o zolmitriptano inibia a libertação tanto de CGRP como de VIP durante a estimulação do gânglio trigeminal (Goadsby e Edvinsson, 1994), o que indicava que o zolmitriptano inibia a libertação de CGRP através de receptores pré-sinápticos das terminações nervosas trigémino-vasculares, à semelhança de outros agonistas de receptores 5-HT<sub>1B/1D</sub>. No entanto, a inibição da libertação de VIP não podia ser explicada pelo mesmo mecanismo periférico e implicava que o triptano actuasse no tronco cerebral, nomeadamente no *nucleus caudalis* do trigémio, bloqueando a activação reflexa do nervo facial. Mais ainda, estudos autorradiográficos usando zolmitriptano e sumatriptano marcados confirmaram a presença de receptores 5-HT<sub>1B/1D</sub> nos núcleos do tronco cerebral envolvidos no processo nociceptivo (Martin, 1997). Podemos concluir que a presença de receptores 5-HT<sub>1B/1D</sub> em estruturas centrais do sistema trigeminal oferece um terceiro local de acção para a modulação farmacológica dos mecanismos sensoriais intracranianos envolvidos na enxaqueca. No entanto, ainda há que demonstrar a sua relevância clínica.

Recentemente, surgiram novas evidências para o mecanismo central da enxaqueca com a descrição da alodínia cutânea como um sintoma de enxaqueca relacionado com a sensibilização central (Landy et al., 2004). No processo de sensibilização central, os neurónios de primeira ordem do gânglio trigeminal recebem estímulos dos vasos sanguíneos meníngeos, que são transmitidos a neurónios de segunda ordem do *nucleus caudalis* do trigémio no tronco cerebral e finalmente a neurónios de terceira ordem do tálamo. A sensibilização central dos neurónios sensoriais de segunda ordem no *nucleus caudalis* do trigémio, que recebem estímulos quer das meninges

quer da pele, resulta em alodínia cutânea. Com a sensibilização central, estímulos não nódicos aplicados na pele passam a ser percebidos como dolorosos. As manifestações de alodínia cutânea incluem desconforto e dor ao pentear o cabelo, fazer a barba, usar óculos ou lentes de contacto. A sensibilização central dos neurónios sensoriais de terceira ordem no tálamo resulta na alodínia extracefálica sentida por alguns doentes de enxaqueca (Silberstein, 2004)

Existem duas fases de sensibilização central: uma fase de iniciação e uma fase de manutenção. A fase de iniciação começa com a estimulação de receptores nociceptivos das fibras C sensoriais trigeminais por estímulos químicos, nomeadamente íões potássio e hidrogénio libertados durante a CSD (Burstein e Woolf, 2000). A despolarização das fibras C resulta na libertação periférica de neuropeptídeos que causam exsudação de plasma, desgranulação de mastócitos e agregação de plaquetas, que por sua vez resulta na libertação de histamina, 5-HT, prostaglandina E<sub>2</sub> e bradicinina, mediadores de inflamação e capazes de activar e sensibilizar fibras C (Burstein e Woolf, 2000). Uma vez activadas as fibras C na periferia, ocorre igualmente a libertação pelos seus terminais centrais no *nucleus caudalis* do trigémio de neuropeptídeos, como o glutamato, a substância P e o CGRP, que por sua vez activarão os respectivos receptores localizados nos neurónios pós-sinápticos com os quais contactam. A sensibilização central parece manter-se independentemente da estimulação periférica das fibras C, devido a uma excitabilidade prolongada dos neurónios pós-sinápticos, resultante do aumento dos respectivos níveis intracelulares de cálcio, consequência da activação dos receptores dos neuropeptídeos (Burstein e Woolf, 2000).

Assim, se, por um lado, a sensibilização periférica dos neurónios de primeira ordem no gânglio trigeminal, induzida pela inflamação neurogénica, medeia a dor pulsátil e o seu agravamento pelos movimentos da cabeça, a sensibilização central dos neurónios de segunda ordem, no *nucleus*

*caudalis* do trigémio, medeia a hipersensibilidade do couro cabeludo e pele periorbitária (Landy et al., 2004).

#### **1.4.10. Os receptores da 5-HT e a enxaqueca**

##### **1.4.10.1. Os receptores 5-HT<sub>1</sub>**

O interesse pelos receptores 5-HT<sub>1</sub>, como determinantes no tratamento da enxaqueca, surgiu ao verificar-se que o sumatriptano, agonista dos receptores 5-HT<sub>1</sub>, era bastante eficaz no tratamento agudo da enxaqueca (Pilgrim, 1994). À luz da teoria vascular e da eficácia clínica na enxaqueca de substâncias vasoconstritoras como a ergotamina, o sumatriptano foi desenvolvido nos anos 80 por se verificar que, como agonista selectivo do receptor 5-HT<sub>1</sub> vascular, induzia a vasoconstrição de vasos sanguíneos cranianos mediada por aquele tipo de receptor (Humphrey et al., 1989).

Seguindo a classificação mais recente dos receptores da 5-HT, com base na sua sequência molecular, farmacologia, mecanismos de transdução celular e genes (Hoyer et al., 1994), existem cinco subtipos de receptores 5HT<sub>1</sub>, sendo portanto determinante saber qual o subtipo de receptor 5-HT<sub>1</sub> subjacente à eficácia clínica do sumatriptano. O sumatriptano tem alta afinidade para receptores humanos recombinados dos subtipos 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> e 5-HT<sub>1F</sub> e fraca afinidade para os subtipos 5-HT<sub>1A</sub> e 5-HT<sub>1E</sub> (Adham et al., 1993). Como as concentrações plasmáticas atingidas em doses clinicamente eficazes (C<sub>máx</sub> de 54-77 ng/mL, equivalente a 0,1-0,2 µM) (Lacey et al., 1995) não se encontram no intervalo de concentrações necessárias para activar os subtipos de receptores 5-HT<sub>1A</sub> e 5-HT<sub>1E</sub> será pouco provável estes sejam os mediadores da actividade anti-enxaqueca do sumatriptano.

O mecanismo de acção do sumatriptano engloba por um lado, a vasoconstrição de vasos sanguíneos intracranianos dilatados, mediada por

receptores 5-HT<sub>1B</sub> presentes nas respectivas fibras musculares lisas (Hamel et al., 1993; Bouchelet et al., 1996; Longmore et al., 1997a) e por outro, a inibição da libertação de neuropeptídeos vasoactivos pelos neurónios sensoriais trigeminais prevenindo a inflamação neurogénica (Buzzi e Moskowitz, 1990; Moskowitz, 1992; Buzzi et al., 1995). No entanto, ainda não está completamente esclarecido qual dos dois mecanismos, vascular ou neurogénico, é determinante para a eficácia desta classe de fármacos abortivos das crises de enxaqueca e qual o subtipo de receptor da 5-HT envolvido (Humphrey and Goadsby, 1994). O subtipo de receptor 5-HT<sub>1B</sub> para além de ter sido identificado farmacológica e molecularmente em vasos sanguíneos humanos cerebrais, nomeadamente na artéria temporal e na artéria meníngea média (Verheggen et al., 1998; Razzaque et al., 1999), foi também identificado em células musculares lisas de vasos sanguíneos humanos periféricos (Ulmer et al., 1995), nomeadamente na artéria coronária (Nilsson et al., 1999a). O facto do subtipo de receptor 5-HT<sub>1D</sub> ter uma localização preferencialmente pré-sináptica, como indica a sua expressão preferencial nas fibras nervosas do sistema trigémino-vascular humano (Bouchelet et al., 1996; Longmore et al., 1997a) e o facto do LY 334370, agonista selectivo do subtipo de receptor 5-HT<sub>1F</sub>, poder inibir a exsudação plasmática mediada pelas terminações nervosas trigeminais na dura mater de cobaio (Johnson et al., 1997), faz dos receptores 5-HT<sub>1D</sub> e 5-HT<sub>1F</sub> os potenciais mediadores da inibição da inflamação neurogénica induzida pelo sumatriptano. Com efeito, existem estudos que apontam como responsáveis pela mediação do efeito inibitório pré-sináptico do sumatriptano, quer os receptores 5-HT<sub>1D</sub> (Rebeck et al., 1994), quer mais recentemente os receptores 5-HT<sub>1F</sub> (Johnson et al., 1997). Os receptores 5-HT<sub>1F</sub>, localizados por estudos autorradiográficos em áreas do cérebro humano associadas à transmissão da dor na enxaqueca, nomeadamente no *nucleus caudalis* do trigémio (Castro et al., 1997), estão também expressos nos vasos sanguíneos humanos cerebrais (Bouchelet et al., 1996), embora não pareçam mediar vasoconstrição, quer em vasos sanguíneos centrais,

quer periféricos (Johnson et al., 1997; Cohen e Schenck, 1999; Razzaque et al., 1999; Bouchelet et al., 2000). De qualquer maneira, a importância clínica dos receptores 5-HT<sub>1F</sub> ainda está por determinar, tanto mais que o recente análogo do sumatriptano, o CP-122 228, potente inibidor da exsudação neurogénica de plasma na dura mater de rato e cobaio e sem efeitos vasoconstritores concomitantes, não revelou qualquer eficácia clínica (Lee e Moskowitz, 1993; Beattie e Connor, 1995; Roon et al., 1997). Este efeito inibidor do CP-122 228, para além de não poder ser explicado pela activação de receptores 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> e 5-HT<sub>1F</sub>, indica que a vasoconstrição craniana é de alguma maneira um pré-requisito para a eficácia clínica do sumatriptano. Por outro lado, o modelo animal de inibição da exsudação de plasma na dura mater, após estimulação eléctrica do gânglio trigeminal, pode não mimetizar adequadamente as situações clínicas e portanto não ser um bom predictor de eficácia clínica na enxaqueca. Com efeito, alguns estudos clínicos foram incapazes de provar a exsudação plasmática nas meninges durante a enxaqueca (Nissila et al., 1996) e May e colaboradores (1998) tentando contornar os problemas de investigação da inflamação neurogénica na dura mater humana, não encontraram qualquer indício de aumento da permeabilidade vascular em ramificações da artéria oftálmica durante crises de enxaqueca ou de cefaleia em salvas.

#### **1.4.10.2. Outros receptores da 5-HT e a enxaqueca**

Sugere-se que os receptores 5-HT<sub>2B</sub>, cujo RNAm está fortemente expresso em numerosos vasos sanguíneos cerebrais (Schmuck et al., 1996), medeiam o relaxamento dependente do endotélio induzido pela 5-HT, função inicialmente atribuída aos receptores 5-HT<sub>2C</sub> (Hoyer e Martin, 1997). No entanto, ainda não foram funcionalmente caracterizados em vasos sanguíneos cerebrais humanos. O facto de o mCPP induzir cefaleias tipo enxaqueca através da activação de receptores endoteliais 5-HT<sub>2B/2C</sub>

(Brewerton et al., 1988) sugere que fármacos antagonistas selectivos de receptores 5-HT<sub>2B</sub> poderão ter um papel preponderante na profilaxia da enxaqueca. Tanto mais que a utilização no passado do metisergide e do pizotifeno como profilácticos baseou-se na mesma premissa.

No que diz respeito a receptores do tipo 5-HT<sub>3</sub>, nenhum antagonista até à data demonstrou eficácia, quer no tratamento agudo, quer na profilaxia da enxaqueca (Connor e Beattie, 1999).

A expressão de RNAm dos receptores 5-HT<sub>4</sub> em vasos sanguíneos cerebrais envolvidos na fisiopatologia da enxaqueca; a demonstração de que medeiam o relaxamento vascular na veia pulmonar de ovelha; e a inibição pelo antagonista selectivo GR 154499, da exsudação neurogénica de plasma na dura mater de ratos anestesiados, sugerem para os receptores 5-HT<sub>4</sub> um potencial papel na génese da enxaqueca (Connor e Beattie, 1999).

Actualmente propõe-se para os receptores 5-HT<sub>7</sub>, recentemente clonados e caracterizados em várias espécies animais, o papel anteriormente atribuído aos denominados 5-HT<sub>1-like</sub> que medeiam directamente o relaxamento do músculo liso *in vivo* e *in vitro* (Hoyer et al., 1994; Eglen et al., 1997). Com efeito, o RNAm do receptor 5-HT<sub>7</sub> está expresso em células musculares lisas vasculares (Ullmer et al., 1995). Recentemente, Schoeffter e colaboradores (1996) demonstraram em células musculares lisas de artéria uterina humana a presença de um receptor funcional associado positivamente à adenilciclase com o perfil farmacológico sugestivo de 5-HT<sub>7</sub>. Encontramos ainda a expressão do respectivo RNAm na dura mater, na aracnóide, nas artérias carótida interna e meníngea média, no tálamo, no núcleo e gânglio trigeminais (Eglen et al., 1997; Terrón et al., 2001). Posto isto, a activação do receptor 5-HT<sub>7</sub> pode estar envolvida na vasodilatação craniana e processo nociceptivo (Terrón, 2002), embora esta função aguarde a confirmação com fármacos antagonistas selectivos.

### 1.5. O tratamento agudo da enxaqueca

Os fármacos destinados ao tratamento sintomático da enxaqueca foram desenvolvidos a partir das mesmas suposições relativas à fisiopatologia da enxaqueca. A utilização inicial dos ergotamínicos resultou exclusivamente da sua acção vasoconstritora craniana, uma vez que pela sua fraca penetração no Sistema Nervoso Central (SNC) se excluía a hipótese de uma acção central (Hovdal et al., 1982). No entanto, pelo facto de se ter detectado a sua presença no líquido cefalorraquidiano após a sua administração sistémica (Al-Hurula et al., 1979) e pelo facto de no *nucleus caudalis* do trigémio e sua extensão cervical inibir a excitabilidade celular (Lambert et al., 1992), colocou-se a hipótese de os ergotamínicos poderem igualmente inibir a transmissão central nociceptiva. Tanto mais que a DHE demonstrou atenuar a expressão da *c-fos-like* no *nucleus caudalis* do trigémio indicativa de sensibilização central. Os ergotamínicos inibem igualmente a libertação do CGRP em modelos animais e humanos (Moskowitz, 1992).

Embora os anti-inflamatórios não esteroides (AINE) e os analgésicos se mantenham fármacos de primeira linha no tratamento agudo das crises ligeiras a moderadas de enxaqueca, o mecanismo de acção subjacente ao seu efeito analgésico mantém-se uma incógnita. Está descrito que a indometacina e o ácido acetilsalicílico (AAS) inibem a inflamação neurogénica da dura mater induzida por estimulação do gânglio trigeminal (Buzzi et al., 1989) e também que o AAS e o cetorolac inibem a excitabilidade celular de neurónios trigeminais cervicoespinhais (Kaube et al., 1993b), o que reflecte, respectivamente, uma inibição periférica e central dos efeitos da ciclo-oxigenase.

O avanço mais significativo deu-se com a introdução dos triptanos, agonistas dos receptores 5-HT<sub>1B/1D</sub>, cujo protótipo é o sumatriptano (Humphrey e Feniuk, 1991). Embora inicialmente desenvolvidos pelas suas capacidades vasoconstritoras, os estudos clínicos com a segunda geração

de triptanos (zolmitriptano, naratriptano e rizatriptano) sugerem um mecanismo de acção central que pode ser determinante para a eficácia clínica deste grupo farmacológico (Martin, 1996; Humphrey e Goadsby, 1994).

A escolha do tratamento agudo depende da gravidade e da frequência das crises, dos sintomas associados, comorbilidade e obviamente do perfil de resposta do doente. Para doentes com cefaleias de intensidade ligeira a moderada, inicia-se com medicação oral como analgésicos e AINE, coadjuvados ou não com cafeína. Se este tratamento falhar segue-se para a DHE ou um agonista 5-HT<sub>1B/1D</sub>. Na presença de náuseas e vômitos acentuados associa-se um anti-emético ou recomenda-se um tratamento não oral, usando outras formas farmacêuticas dos fármacos descritos (supositórios, inaladores e injeções). Perante o insucesso terapêutico o doente muda directamente para uma terapêutica de resgate escalonada e pré-definida, dentro da mesma crise. Para além deste tratamento escalonado que envolve um programa de terapias a serem usadas em crises sucessivas, alguns autores recomendam a estipulação de um tratamento estratificado na primeira consulta, que envolve a escolha da terapêutica adequada às características da crise, sintomas associados e nível de incapacidade funcional. Assim, para as crises ligeiras/moderadas prescreve-se um analgésico ou AINE e para as crises severas um triptano. (Silberstein et al., 1998d; Sheftell e Fox, 2000).

### **1.5.1. Os analgésicos e os AINE**

Fármacos analgésicos e AINE, como o paracetamol e o AAS, são normalmente indicados nas crises de enxaqueca de intensidade ligeira a moderada e demonstraram eficácia superior ao placebo em diversos estudos, especialmente quando associados à cafeína e/ou metoclopramida. Esta última porque contrapõe a estase gástrica associada à crise

aumentando a absorção oral daqueles fármacos e a sua eficácia. Quando as náuseas e os vômitos são muito acentuados, são recomendáveis as formulações em supositórios, tanto dos analgésicos e AINE, como dos anti-eméticos. É de salientar os efeitos adversos extra-piramidais de alguns destes últimos, que limitam a sua utilização (Welch, 1993).

Fármacos predominantemente anti-inflamatórios não esteróides são normalmente indicados nas crises de enxaqueca de intensidade ligeira a moderada/severa. De todos, o que demonstra mais evidências clínicas de eficácia é o naproxeno (Johnson et al., 1985; Pradalier et al., 1985). O maior problema deste grupo farmacológico é o resultante da inibição da síntese de prostaglandinas protectoras da mucosa gástrica. Mais uma vez os AINE podem ser associados à metoclopramida que desta forma melhora a absorção oral e alivia a náusea e o vômito.

### **1.5.2. Os ergotamínicos**

Durante muitos anos o tartarato de ergotamina foi o fármaco de primeira escolha no tratamento das crises de enxaqueca de intensidade moderada a severa. A associação, em muitas formulações, à cafeína e/ou à metoclopramida permite uma melhor absorção oral. A pré-medicação com um anti-emético, sob a forma de supositório, é muitas vezes mais benéfica no caso da ergotamina do que na DHE, uma vez que esta é menos emética que a ergotamina (Silberstein et al., 2001). A partir de estudos autorradiográficos com [<sup>3</sup>H]-DHE tem-se colocado a hipótese da DHE actuar directamente em estruturas cerebrais relacionadas com o vômito (Martin et al., 1999). A DHE comparativamente com a ergotamina tem um início de acção mais lento mas uma baixa recorrência. A DHE não provoca cefaleias de ricochete pelo que é tratamento de primeira escolha para a enxaqueca refractária, *status migrainosus* (enxaqueca cuja crise dura mais de 72 horas) e cefaleia crónica refractária. Uma vez que os ergotamínicos são vasoconstritores, estão contraindicados na doença cardíaca coronária e na

doença vascular periférica. Os efeitos adversos mais importantes são: náusea, vômitos, dor abdominal, diarreia, câibras, parestesias e aperto no peito. Em geral a DHE comparativamente ao sumatriptano tem um efeito menos rápido mas mais sustentado (Welch, 1993; Silberstein et al., 1998d; Silberstein et al., 2001).

Apesar do baixo custo dos ergotamínicos e da longa experiência na sua utilização, os seus efeitos vasoconstritores generalizados e não selectivos (afinidade para receptores do tipo 5-HT<sub>1</sub>,  $\alpha$ -adrenérgicos e D<sub>2</sub> da dopamina) (Martin et al., 1999), assim como o grande risco de abuso medicamentoso que propicia a cefaleia de ricochete por eles induzida, com a consequente instalação de uma cefaleia crónica diária indistinta da cefaleia tipo tensão crónica, faz com que este grupo farmacológico seja cada vez mais preterido aos triptanos.

### 1.5.3. Os triptanos

Em comparação com os ergotamínicos, os triptanos apresentam diversas vantagens: perfil farmacológico selectivo, farmacocinética simples e consistente, eficácia bem estabelecida com base em ensaios clínicos bem desenhados e conduzidos, efeitos laterais moderados, instruções de prescrição e registo de segurança bem estabelecidos. No entanto, os triptanos apresentam as desvantagens de serem bastante dispendiosos e de serem contraindicados na coexistência de doença cardiovascular.

Como já anteriormente descrito, os triptanos são fármacos agonistas dos subtipos de receptores 5-HT<sub>1B</sub> e 5-HT<sub>1D</sub>, ainda com afinidade para os subtipos 5-HT<sub>1A</sub> e 5-HT<sub>1F</sub> e sem afinidade apreciável para os tipos de receptores 5-HT<sub>2</sub> e 5-HT<sub>3</sub>. Não tem actividade para receptores muscarínicos, D2 e D3-dopaminérgicos,  $\alpha$ 1,  $\alpha$ 2 e  $\beta$ -adrenérgicos (Perry e Markham, 1998; Tfelt-Hansen et al., 2000). De salientar que o zolmitriptano, eletriptano, e almotriptano têm igualmente afinidade micromolar para receptores 5-HT<sub>7</sub>, que medeiam o relaxamento directo do músculo liso

(Tfelt-Hansen et al., 2000). Para além dos mecanismos de acção periféricos já referidos e que incluem a vasoconstrição craniana e a inibição neuronal, propõe-se igualmente um mecanismo central que envolve a inibição da transmissão central entre os neurónios de primeira ordem e os de neurónios de segunda ordem do complexo trigeminocervical (Goadsby et al., 2002). Os triptanos diferem entre si essencialmente nas suas características farmacocinéticas e no seu perfil de tolerabilidade.

Face ao número crescente de triptanos em diversas formulações, não são exequíveis estudos clínicos nos quais se façam comparações directas entre todos os triptanos entre si, e entre todos eles e o placebo. Partindo de 53 ensaios clínicos existentes, nos quais um triptano é comparado com outro triptano ou com placebo, Ferrari e colaboradores (2001 e 2002) efectuaram uma metanálise envolvendo 24.089 doentes. Foram comparados estudos que tiveram um protocolo, objectivos e populações semelhantes. O sumatriptano na dose de 100 mg foi o termo de comparação entre todos os triptanos. Foram avaliados vários parâmetros: alívio da dor às 2 horas (de dor severa ou moderada, a dor ligeira ou sem dor), alívio completo da dor às 2 horas, recorrência em 24 horas, consistência do efeito e tolerabilidade (proporção de doentes com pelo menos um efeito adverso subtraídos os valores do grupo placebo). Nestes parâmetros o sumatriptano (100 mg) apresentou, respectivamente, os seguintes valores médios (e intervalos de confiança a 95%): 59% (57%-70%), 29% (27%-30%), 20% (18%-21%), 67% (63%-70%) e 13% (8%-18%) de efeitos adversos totais depois de subtraídas as percentagens de efeitos adversos no grupo placebo.

No que respeita ao benefício ao fim de 2 horas, constatou-se que triptanos com rápido início de acção, como o rizatriptano (na dose de 10 mg) e o eletriptano (na dose de 80 mg), foram mais eficazes do que os triptanos com lento início de acção como o naratriptano (na dose de 2,5 mg) (Daholf et al., 2002). Quanto ao alívio completo ao fim de 2 horas, o eletriptano (80 mg), o almotriptano (na dose de 12,5 mg) e o rizatriptano (10

mg) foram mais eficazes que o sumatriptano (100 mg), e o naratriptano (2,5 mg) foi o menos eficaz. Relativamente ao alívio completo da dor ao fim de 2 horas sem medicação de resgate e sem recorrência da dor em 24 horas, verificou-se mais uma vez que o eletriptano (80 mg) e o almotriptano (12,5 mg) foram mais eficazes que o sumatriptano (100 mg). No entanto o naratriptano (2,5 mg) apresenta também uma baixa taxa de recorrência, o que é consentâneo com o tempo de semi-vida deste fármaco e o seu lento início de acção. A consistência do efeito foi estimada através da eficácia em 2 de 3 crises tratadas. Neste parâmetro o rizatriptano (10 mg) mostrou-se de todos o mais eficaz. Relativamente à tolerabilidade, o naratriptano (2,5 mg) e o almotriptano (12,5 mg) foram os mais bem tolerados, e o eletriptano (80 mg) o pior tolerado. O zolmitriptano (2,5 mg) apresentou resultados muito semelhantes aos do sumatriptano (100 mg).

Assim, por exemplo, o naratriptano parece ser o triptano mais adequado para doentes com crises de intensidade moderada, que sofrem efeitos adversos desagradáveis com outros triptanos, e para os quais não é de suma importância um rápido início de acção (Peatfield, 1999; Tepper, 2001). Resumindo, os triptanos com rápido início de acção, elevada potência e elevada recorrência serão o sumatriptano, zolmitriptano e rizatriptano; com rápido início de acção, elevada potência e baixa recorrência serão o almotriptano e o eletriptano; triptanos com lento início de acção, baixa potência e provavelmente baixa recorrência serão o naratriptano e o flovatriptano (Tepper, 2001).

Deste estudo comparativo pode-se concluir que todos os triptanos que nele foram incluídos são eficazes e bem tolerados e que as diferenças entre eles são pequenas, embora possam ser significativas para alguns doentes. O almotriptano a 12,5 mg, o eletriptano a 80 mg e o rizatriptano a 10 mg, por esta ordem, possibilitam as maiores probabilidades de sucesso terapêutico.

### 1.5.3.1. Efeitos adversos dos triptanos

Designa-se por acontecimento adverso "qualquer ocorrência médica nociva presente durante o tratamento com um produto farmacêutico não tendo necessariamente relação causal com a terapêutica" (Edwards e Biriell, 1994). "Qualquer resposta nociva ou inesperada a um fármaco que ocorre nas doses normalmente usadas no homem para profilaxia, diagnóstico, tratamento ou modificação de uma função fisiológica" é um acontecimento adverso especificamente designado por reacção adversa, sendo determinante nesta categoria o estabelecimento de um nexos de causalidade entre o acontecimento adverso e o fármaco que o determinou (Edwards e Biriell, 1994). O processo de avaliação da causalidade ou imputação de causalidade de uma reacção adversa a um medicamento inicia-se normalmente com a notificação da mesma. A hipótese assim gerada (geração de um sinal) terá que ser testada por técnicas epidemiológicas, para o que a acumulação de casos é essencial (Waller e Arlett, 2002). No entanto, a ambição académica leva muitas vezes à publicação de casos (*case-reports*) ou de séries de casos (*case-series*) em detrimento da notificação. Independentemente dos problemas decorrentes da subnotificação, a ausência, em qualquer das duas situações, de um grupo controlo com o qual confrontar o grupo de doentes expostos ao medicamento dificulta só por si a determinação de relações de causalidade (Strom, 1994). Uma vez que toda a reacção adversa subentende a existência de um nexos de causalidade entre o acontecimento adverso observado e a exposição a um medicamento, e não tendo a certeza que a relação causal tenha sido provada para os efeitos constantes no resumo de características dos triptanos designados por efeitos indesejáveis, secundários e/ou colaterais, passaremos a designá-los de efeitos adversos, bem como aqueles descritos na literatura científica que descreve casos ou séries de casos de acontecimentos adversos na sequência da toma de triptanos.

Da informação constante no resumo de características do medicamento, os efeitos adversos mais frequentes (superior a 1 em 100) do sumatriptano, naratriptano e do zolmitriptano são náuseas, boca seca, astenia muscular, mialgia, fadiga, tonturas, sonolência, dormência, parestesias, sensação de calor na cabeça, pescoço, peito e membros; os menos frequentes (inferior a 1 em 100) são afrontamentos, taquicardia, palpitações, dor, rigidez, aperto, peso ou pressão no pescoço e peito.

É por vezes difícil separar os efeitos relacionados com o tratamento dos efeitos coincidentes ou dos relacionados com a própria crise de enxaqueca, como é o caso das náuseas e vômitos. A estratégia será anotar todos os efeitos, independentemente da sua origem ou causa, pois em ensaios clínicos controlados os efeitos adversos associados ao grupo placebo podem ser usados como uma estimativa de efeitos espontâneos ou coincidentes. Os efeitos adversos mais frequentemente apontados em ensaios clínicos de curta e longa duração para o sumatriptano (independentemente da sua formulação), comparativamente ao placebo, foram: fadiga, tonturas, náuseas, vômitos, parestesias, formigueliro, sensação de calor, aperto, peso, pressão no pescoço, na garganta e, em 1 a 5% dos doentes, no peito (Welch et al., 2000). São ainda apontadas alterações do paladar e reacções no local de injeção para o sumatriptano inalador e injectável respectivamente (Welch et al., 2000).

Porque os efeitos adversos que põem em causa a segurança são raros, esta é melhor avaliada após a comercialização do triptano, isto é após a exposição clínica em larga escala. O triptano cuja comercialização e consequente exposição é feita há mais tempo é o sumatriptano. Com efeito existem relatórios de casos (*case-reports*) de vasospasmo coronário e enfarte de miocárdio associado à toma de sumatriptano na prática clínica (Willet et al., 1992; Ottervanger et al., 1993a e 1993b; Visser et al., 1996a e 1996b; Ottervanger et al., 1997a e 1997b), embora não estejam perfeitamente definidas as relações temporais entre estes incidentes e as evidências clínicas electrocardiográficas, angiográficas e enzimáticas de

isquémia. Por se verificar que os doentes de enxaqueca em geral têm um maior risco de acidentes isquémicos, como trombose e angina variante, do que indivíduos sem enxaqueca (Velentgas et al., 2004), colocou-se a hipótese da enxaqueca e a doença cardiovascular partilharem a mesma etiologia e serem efectivamente ambos sintomas de uma disfunção vasospástica generalizada. Assim, a enxaqueca, e não os triptanos utilizados no seu tratamento agudo, estaria só por si associada aos efeitos adversos cardiovasculares. No entanto, não se encontraram evidências para uma associação entre a enxaqueca e a doença cardiovascular aterosclerótica (Rosamond, 2004). Assim, pressupõe-se que estes efeitos adversos do sumatriptano resultem efectivamente da sua capacidade vasoconstritora em vasos sanguíneos periféricos, nomeadamente em artérias coronárias.

De forma a avaliar se um mecanismo vascular estará subjacente aos sintomas no peito associados à toma de sumatriptano, têm sido efectuados vários estudos *in vitro*, nos quais se avaliam os efeitos contrácteis dos triptanos em vasos sanguíneos humanos, quer cerebrais, quer periféricos. Com efeito, estudos farmacológicos, moleculares e imunohistoquímicos apontam para a presença de receptores do subtipo 5-HT<sub>1B</sub> que medeiam vasoconstricção, não só em vasos sanguíneos cranianos (Longmore et al., 1998; Verheggen et al., 1998; Razzaque et al., 1999; Nilsson et al., 1999b), mas também em vasos sanguíneos periféricos, nomeadamente nas artérias coronárias humanas (Kaumann et al., 1994; Ullmer et al., 1995; Nilsson et al., 1999a; van den Broek et al., 2002), na artéria mesentérica humana (Gul e Yildiz, 2002) e na artéria pulmonar humana (Cortijo et al., 1997; Morecroft et al., 1999). De salientar que, devido à semelhança de perfis farmacológicos dos subtipos de receptores 5-HT<sub>1B</sub> e 5-HT<sub>1D</sub> (Hartig et al., 1996), muitos destes estudos não utilizaram antagonistas selectivos dos dois subtipos de receptores ou são estudos imunohistoquímicos com anticorpos específicos dos dois subtipos de receptores, pelo que não garantem a funcionalidade dos mesmos em tecidos nativos.

Os estudos revelaram-se também contraditórios quanto à real contribuição dos receptores 5-HT<sub>1</sub> na mediação dos efeitos contrácteis da 5-HT. Por exemplo, alguns autores observaram que os efeitos contrácteis da 5-HT, em artérias coronárias humanas, são mediados principalmente por receptores 5-HT<sub>2</sub> (Connor et al., 1989a; Bax et al., 1993), para os quais os triptanos não têm afinidade significativa (Perry e Markham, 1998; Tfelt-Hansen et al., 2000), sendo a contracção do sumatriptano apenas 21-22% da resposta máxima obtida com a 5-HT (Connor et al., 1989a; Bax et al., 1993). Kaumann e colaboradores (1994) verificaram o oposto, isto é, que os receptores maioritariamente responsáveis pelos efeitos contrácteis da 5-HT na artéria coronária humana são do tipo 5-HT<sub>1</sub>, com um perfil farmacológico que se assemelha a receptores 5-HT<sub>1B</sub>. Mais tarde Nilsson e colaboradores (1999a) verificaram, no mesmo vaso sanguíneo, que a contracção pelo sumatriptano, mediada por receptores molecularmente identificados como 5-HT<sub>1B</sub>, correspondia a 55% da contracção máxima obtida com a 5-HT.

Os triptanos da segunda geração, naratriptano, zolmitriptano e rizatriptano, apresentam uma actividade intrínseca equivalente ao sumatriptano na contracção da artéria coronária humana, embora os valores da concentração máxima plasmática após a administração oral de doses terapêuticas (C<sub>máx</sub>) sejam, de uma forma geral, inferiores a 40% dos respectivos valores da concentração eficaz a 50% (CE<sub>50</sub>) determinados naquele vaso sanguíneo, isto é, é pouco provável que em concentrações terapêuticamente eficazes provoquem acentuada vasoconstrição coronária (Maassen VanDenBrink et al., 1998) o que foi confirmado por estudos angiográficos (Welch et al., 2000).

Outros efeitos adversos dos triptanos descritos na literatura, e que poderão ter na sua origem a vasoconstrição, são a colite isquémica por sumatriptano (Knudsen et al., 1998; Liu e Ardolf, 2000), enfarte da espinhal-medula por zolmitriptano (Vijayan e Peacock, 1999), necrose papilar renal por sumatriptano (Witting, 1996) e trombose por sumatriptano (Cavazos et al., 1994).

Os triptanos, até ao momento, são o único grupo farmacológico específico do tratamento agudo da enxaqueca com evidências clínicas de eficácia. Embora os dados clínicos não suportem na totalidade o contencioso de que os sintomas no peito subsequentes à toma de sumatriptano em doentes sem doença coronária subjacente, são devidos a mecanismos isquémicos, os triptanos são contraindicados na doença cardiovascular, pelo que se recomenda uma avaliação da função cardíaca nos doentes com factores de risco cardíaco: hipertensão, hipercolesterolemia, diabetes, obesidade, tabagismo, história familiar de doença cardíaca coronária, homens com idade superior a 40 anos e mulheres pós-menopáusicas (Visser et al., 1996b; Ottervanger et al., 1997a; Welch et al., 2000).

#### **1.5.3.1.1. Os sintomas no peito (“triptan sensations”)**

Os efeitos contrácteis do sumatriptano na artéria coronária humana, mediados por receptores do subtipo 5-HT<sub>1B</sub> (Nilsson et al., 1999a; van den Broek et al., 2002), podem estar igualmente na base de efeitos adversos, que por serem específicos dos triptans, são denominados de “*triptan sensations*”. Tais efeitos adversos assemelham-se aos sintomas da angina de peito. No entanto, o facto de o almotriptano, num ensaio clínico, ter demonstrado estar associado a uma menor incidência de sintomas no peito comparativamente com o sumatriptano (0,3 *versus* 2,2%) (Spierings et al., 2001) e o facto de a actividade intrínseca deste triptano de segunda geração em artérias e veias pulmonares humanas ser menor que a do sumatriptano, apontam para a possibilidade de, na origem dos sintomas no peito, estar uma vasoconstrição pulmonar e não uma vasoconstrição coronária (Dodick, 2004b). Efectivamente, a metanálise de Ferrari e colaboradores (2002) corrobora os estudos parcelares (Spierings et al., 2001; Pascual et al., 2003) evidenciando o almotriptano (na dose de 12,5 mg) como o triptano mais bem tolerado, tanto em termos de efeitos

adversos neurológicos, como em termos de efeitos adversos cardiovasculares, com percentagens de efeitos adversos no SNC e sintomas no peito (intervalo de confiança a 95%), subtraídas as percentagens de efeitos adversos do grupo placebo, de -1,5 (-3,9-1,0) e -0,4 (-1,6-0,8), respectivamente. Se a vasoconstrição pulmonar for responsável pelos sintomas no peito relacionados com a toma de triptanos, então a selectividade para a circulação cerebral relativamente à circulação pulmonar em ensaios pré-clínicos poderá ser um bom predictor de menor incidência de efeitos adversos cardiovasculares dos triptanos. Tanto mais que já foi demonstrado que artérias e veias pulmonares humanas contém também receptores 5-HT<sub>1B</sub> funcionais (Cortijo et al., 1997; Morecroft et al., 1999). É de salientar, no entanto, que o mecanismo subjacente aos sintomas adversos no peito ainda está por esclarecer. Por exemplo, Houghton e colaboradores (1994) já tinham colocado a hipótese de uma origem esofágica. De facto, observaram que doses supratrapêuticas de sumatriptano alteravam a função motora normal do esófago, sem efeitos electrocardiográficos, em maior percentagem em doentes com sintomas no peito (80%) do que em doentes sem sintomas (42%). Outros hipotéticos mecanismos envolvem, como já referido, uma perturbação vasospástica generalizada, da qual um dos sintomas é a própria enxaqueca (Miller et al., 1981, Lafitte et al., 1996) ou alterações no metabolismo energético da musculatura esquelética (Boska et al., 2000).

### **1.6. Tendências futuras da farmacoterapia da enxaqueca**

Com o estudo experimental da inflamação neurogénica, quer através da exsudação de plasma na dura mater de rato por estimulação eléctrica do gânglio trigeminal introduzida por Moskowitz e colaboradores em 1987 (Markowitz et al., 1987), quer através do modelo de microscopia intravital de Williamson e Hargreaves (Williamson et al., 1997a e 1997b), com o qual se pode observar directamente a vasodilatação neurogénica dos vasos

sanguíneos meníngeos de rato induzida por estimulação eléctrica das terminações nervosas trigeminais, foi possível compreender melhor os mecanismos farmacológicos subjacentes a este fenómeno. E ainda explicar a origem da dor na enxaqueca, a prever a eficácia clínica de novos fármacos no seu tratamento agudo, quer através da inibição da libertação dos neuropeptídeos, quer através do antagonismo dos respectivos receptores a nível vascular. No entanto, os resultados negativos dos ensaios clínicos com alguns compostos que experimentalmente demonstram ser altamente activos contra a exsudação de plasma, questiona a verdadeira importância da inibição deste fenómeno como mecanismo primordial dos fármacos clinicamente eficazes no tratamento agudo da enxaqueca. Entre aqueles compostos, para além do já referido CP-122 228, encontram-se também o bosentan, antagonista dos receptores ET<sub>AB</sub> da endotelina (May et al., 1996) e os antagonistas dos receptores NK<sub>1</sub>, o RPR 100893-201 e o LY 303870 (Diener et al., 1995; Goldstein et al., 1997).

Quando muito, a exsudação plasmática dural pode servir de marcador farmacológico *in vivo* de compostos que potencialmente podem modular a transmissão central trigeminal da dor. Isto porque compostos que atravessem a barreira hematoencefálica e que, pela sua farmacologia, são capazes de inibir a libertação de neuropeptídeos a partir das terminações nervosas periféricas dos neurónios trigeminais, serão também capazes de interromper a transmissão central de estímulos nociceptivos por esses mesmos neurónios, pois os receptores que são expressos nos terminais periféricos serão os mesmos que os dos respectivos terminais centrais. Nesta categoria de compostos, e, à luz do que já foi exposto quanto à distribuição diferencial no sistema trigémino-vascular dos subtipos de receptores 5-HT<sub>1B/1D/1F</sub>, encontram-se os agonistas selectivos dos receptores 5-HT<sub>1D</sub> e 5-HT<sub>1F</sub> que potencialmente podem modular a transmissão central da dor, a nível das estruturas do tronco cerebral e cervicoespinhais, hipoteticamente sem a vasoconstrição periférica

concomitante, subjacente aos efeitos adversos cardiovasculares atribuídos aos triptanos. No entanto, é de salientar que recentemente se verificou que o PNU 142633, agonista selectivo do subtipo 5-HT<sub>1D</sub>, para além de pouco eficaz, produzia sintomas no peito à semelhança dos provocados pelos triptanos (Fleishaker et al., 1999; Gomez-Mancilla et al., 2001). No entanto, há que salientar que o PNU 142633 foi desenvolvido a partir de receptores 5-HT<sub>1D</sub> de gorila nos quais é um agonista parcial. Este facto, somado à sua fraca capacidade de penetração na barreira hematoencefálica, mantém a questão da potencial eficácia de agonistas 5-HT<sub>1D</sub> mais selectivos (Goadsby, 2004). Será importante determinar se os sintomas no peito serão de origem não vascular como estes dados sugerem, ou se existem receptores 5-HT<sub>1D</sub> em células musculares lisas vasculares, apesar de se preconizar uma localização preferencialmente pré-sináptica para este subtipo de receptor. Já o LY 334370, agonista dos receptores 5-HT<sub>1F</sub> foi eficaz mas pode actuar em alvos trigeminais tanto centrais como periféricos (Goldstein et al., 2001). Embora o LY 334370 tenha demonstrado eficácia nos ensaios clínicos sem efeitos adversos relevantes a nível do SNC (sonolência, astenia, dormência e parastésias) e sem efeitos cardiovasculares, o seu desenvolvimento foi interrompido ao verificar-se que induzia toxicidade hepática no cão (Goldstein et al., 2001). Outros compostos desta feita puramente neuronais, isto é, com acção pré-sináptica, como o LY 293558, antagonista não selectivo de receptores AMPA/kainato do glutamato e o GR 79236, agonista selectivo dos receptores A<sub>1</sub> da adenosina, demonstraram ser igualmente eficazes no tratamento agudo da enxaqueca (Sang et al., 2004; Giffin et al., 2003). O glutamato tem sido envolvido na patogénese da enxaqueca por várias razões entre as quais o facto de, em modelos animais, excitar neurónios do *nucleus caudalis* do trigémio e de terem sido identificados no sistema trigeminal receptores AMPA, NMDA, kainato e metabotrópicos do glutamato (mGlu) (Ramadan et al., 2004). O LY 293558, num pequeno estudo piloto, demonstrou ser clinicamente eficaz comparativamente ao placebo (Sang et

al., 2004) tendo já sido apontados como efeitos adversos em ensaios clínicos até ao momento, tonturas, distorção da visão e sedação (Ramadan et al., 2004). A adenosina pode estar envolvida na enxaqueca uma vez que foram localizados no gânglio trigeminal humano receptores tipo 1 da adenosina e que a infusão de adenosina proporciona alívio em doentes com dor neuropática. O GR 79236 inibe a activação trigémino-vascular, tanto a nível do núcleo trigeminal, como através da inibição da libertação de CGRP na circulação craniana (Goadsby et al., 2002) e sem afectar o diâmetro da artéria meníngea em ratos (Honey et al., 2002). Outra abordagem será ainda o antagonismo de receptores do CGRP, bloqueando assim os efeitos do peptídeo a nível vascular. O BIBN4096BS é um antagonista do CGRP e demonstrou significativa eficácia clínica comparativamente ao placebo (Olesen et al. 2004). O efeito adverso mais frequentemente apontado foi parestesias, sem qualquer alteração dos parâmetros cardiovasculares (Olesen et al. 2004; Iovino et al., 2004).