



Inês Isabel Loureiro Dias Lucas

Potenciais Novos Fármacos Para o Tratamento Agudo e Profilaxia da Enxaqueca

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Sónia Alexandra Pinto Santos e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Inês Isabel Loureiro Dias Lucas

Potenciais Novos Fármacos Para o Tratamento Agudo e Profilaxia da Enxaqueca

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Sónia Alexandra Pinto Santos e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

A Tutora

Sónia Alexandra Silva Santos

(Professora Doutora Sónia Alexandra Silva Santos)

A Aluna

Inês Isabel Loureiro Dias Lucas

(Inês Isabel Loureiro Dias Lucas)

Eu, Inês Isabel Loureiro Dias Lucas, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2010134507 declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo desta Monografia apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 3 de Setembro de 2015.

(Inês Isabel Loureiro Dias Lucas)

AGRADECIMENTOS

“De Coimbra, fica um tempo que não passa.

Neste passar de tempo que não volta.” Manuel Alegre

Com o concluir de uma etapa tão importante, não poderia deixar de agradecer a todos os que estiveram sempre do meu lado.

Agradeço à Professora Doutora Sónia Santos pela orientação prestada na realização da minha monografia. Agradeço ainda pela disponibilidade, compreensão, ajuda e por todos os conhecimentos que me transmitiu.

Um agradecimento muito especial vai para os meus pais, que sempre me apoiaram ao longo destes 5 anos, nunca duvidando das minhas capacidades, incentivando-me a lutar incansavelmente para alcançar os meus objetivos. É graças a eles que tudo isto foi possível.

À minha família, João e amigos, tenho a agradecer toda a paciência, compreensão e apoio incondicional, foram essenciais nesta etapa da minha vida.

Aos meus professores, agradeço todos os ensinamentos, teóricos e práticos, que me transmitiram durante estes anos. Todos os conhecimentos que adquiri serão indispensáveis no meu futuro como Farmacêutica.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, agradeço por todas as amizades, vivências e memórias que levo comigo.

“Para tudo há um tempo, para cada estudante um momento...”

Obrigado Coimbra, por tudo!

ÍNDICE

1. LISTA DE ABREVIATURAS	7
2. RESUMO	8
3. ABSTRACT	9
4. INTRODUÇÃO	10
5. A ENXAQUECA	10
5.1. Enxaqueca sem aura	11
5.2. Enxaqueca com aura	11
5.2.1. Enxaqueca hemiplégica familiar	12
6. ANATOMIA DA CEFALEIA	13
6.1. Vias do nervo trigémio no tronco cerebral	13
6.2. Evidência clínica implicando um papel para o tronco cerebral na enxaqueca	14
6.3. Evidência experimental que aponta um papel para o tronco cerebral na enxaqueca	14
6.3.1. Substância cinzenta periaquedutal	14
6.3.2. Núcleo de raphe magno	15
6.3.3. Núcleo do trato solitário	15
6.3.4. Locus coeruleus	15
6.4. Núcleos do tronco cerebral que afetam o fluxo sanguíneo cerebral	16
7. FISIOPATOLOGIA DA ENXAQUECA	16
7.1. O fenómeno da Depressão Cortical Alastrante (DCA)	16
7.1.1. DCA e enxaqueca: evidência clínica	17
7.1.2. DCA e enxaqueca: evidência laboratorial	18
7.2. A base genética da enxaqueca	18
7.3. Potenciais novos fármacos para a profilaxia da enxaqueca	19
7.3.1. Os antiepilépticos	19

7.3.2. Os antagonistas dos recetores de glutamato	21
7.4. DCA e a inflamação neurogénica estéril	24
7.5. Tratamento agudo com AINES e Triptanos	25
7.5.1. Primeiro Patamar: terapêutica sintomática, não específica	25
7.5.2. Segundo Patamar: terapêutica específica	25
8. SENSIBILIZAÇÃO DOS NEURÓNIOS TRIGEMINOVASCULARES	27
8.1. A sensibilização dos neurónios trigeminovasculares de primeira ordem e a dor pulsátil- Sensibilização periférica	27
8.2. A sensibilização dos neurónios trigeminovasculares de segunda ordem e a alodinia cutânea- Sensibilização central	28
8.3. Aspectos temporais da sensibilização periférica e central durante a enxaqueca ..	29
9. REVISÃO DA TEORIA VASCULAR E A SENSIBILIZAÇÃO CENTRAL	30
9.1. Os recetores 5-FT _{1F}	32
9.1.1. Potencial uso do Lasmiditan	32
10. CONCLUSÃO	34
11. BIBLIOGRAFIA	35

I. LISTA DE ABREVIATURAS

- AINES**- Anti Inflamatórios Não Esteróides
- AMPA**- *α -Amino-3-hydroxy-5-Methyl-4-isoxazolePropionic Acid*
- DCA**- Depressão Cortical Alastrante
- FHM**- *Familial Hemiplegic Migraine*
- FDA**- *Food and Drug Administration*
- GABA**- *γ -AminoButyric Acid*
- CGRP**- Calcitonin Gene-Related Peptide
- LC**- Locus Coeruleus
- NKA**- *Neurokinin A*
- NMDA**- N-metil-D-aspartato
- NMR**- *Nucleus Raphe Magnus*
- NO**- *Nitric Oxide*
- NTS**- *Nucleus Tractus Solitarius*
- PAG**- *Periaqueductal Gray Matter*
- SNC**- Sistema Nervoso Central
- SP**- Substância P
- SSN**- *Superior Salivary Nucleus*
- TNC**- *Trigeminal Nucleus caudalis*
- vIPAG**- Ventrolateral PAG
- 5-HT**- *5-Hydroxytryptamine*

2. RESUMO

A enxaqueca é uma perturbação cefalálgica primária comum e incapacitante, existindo dois subtipos principais: com e sem aura.

Os triptanos, agonistas dos recetores 5-HT_{1B/1D}, têm sido os fármacos mais amplamente utilizados como terapêutica abortiva. Contudo, foram desenvolvidos numa altura em que se pensava que a enxaqueca se baseava numa teoria vascular, resultante de uma vasodilatação anormal dos vasos intracranianos.

Novas evidências, reunidas de vários estudos realizados, têm mostrado que a fisiopatologia da enxaqueca é algo muito mais complexo do que meramente vasculogénica.

A descoberta do envolvimento do tronco cerebral, DCA, inflamação neurogénica estéril, hiperexcitabilidade cortical, sensibilização periférica e central na fisiopatologia da enxaqueca, levaram à investigação de novos fármacos anti-enxaqueca sem propriedades vasoconstritoras, tanto para profilaxia como para tratamento agudo.

Dos fármacos estudados, destacam-se os antiepilépticos, os antagonistas dos recetores de glutamato e do CGRP e os agonistas do recetor 5-HT_{1F}. A sua eficácia tem sido comprovada em diversos estudos.

Palavras-chave: Enxaqueca; Tratamento agudo; Profilaxia; Potenciais novos fármacos; Antiepilépticos; Topiramato; Tonabersat; Antagonistas dos recetores de glutamato; Antagonistas dos recetores do CGRP; Agonistas do recetor 5-HT_{1F}; Lasmiditan.

3. ABSTRACT

Migraine is a common and disabling primary cephalalgic disorder, and there are two major subtypes: with and without aura.

Triptans, 5-HT_{1B/1D} receptor agonists, have been the most widely used drugs as abortive therapy. However, they were developed when migraine was viewed from a vascular point-of-view, resultant from an abnormal vasodilation of intracranial vessels.

Through various studies, new evidence has been gathered that migraine pathophysiology is much more complex than merely vasculogenic.

The discovery of the involvement of the brainstem, DCA, sterile neurogenic inflammation, cortical hyperexcitability, peripheral and central sensitization in the pathophysiology of the migraine, have led to the investigation and development of new anti-migraine drugs, without vasoconstrictor properties, in prophylaxis as well as in the acute treatment.

Between the developed drugs, we can point out anti-epileptics; antagonists of glutamate and CGRP receptors and 5-HT_{1F} receptors agonists. Their efficacy has been proved with numerous studies.

Keywords: Migraine; Acute Treatment; Prophylaxis; Potential new drugs; Anti-epileptics; Topiramate; Tonabersat; Antagonists of glutamate receptors; Antagonists of CGRP receptors; 5-HT_{1F} receptors agonists; Lasmiditan.

4. INTRODUÇÃO

A enxaqueca é das doenças mais comuns e incapacitantes da atualidade. Pelo seu impacto socioeconómico a nível mundial, tem-se observado um crescente interesse pela sua gestão.

Uma das principais barreiras para o tratamento agudo e profilaxia da enxaqueca, é o desconhecimento sobre a sua exata fisiopatologia. Inicialmente, pensava-se que a origem da enxaqueca seria vasculogénica e, nesse sentido, os fármacos até então utilizados, quer para o tratamento agudo, quer para a profilaxia, foram desenvolvidos com base nesta teoria.

Com a introdução dos triptanos, fármacos especificamente desenvolvidos para o tratamento agudo da enxaqueca na década de 90, e com base nos conhecimentos adquiridos nos estudos até então realizados, tem sido demonstrado que outros mecanismos estão envolvidos na fisiopatologia desta perturbação neurológica e que de facto a teoria vascular pode não ser a explicação mais correta, tendo-se passado por uma conceção neurovascular até à teoria ainda não descartada de um “gerador central” de enxaqueca, envolvendo núcleos do tronco cerebral.

Ao longo desta monografia será feita uma abordagem sobre a anatomia e fisiopatologia da enxaqueca, apresentando-se evidências sobre uma nova visão da fisiopatologia da mesma. Aliado a isto, o potencial uso e eficácia de novos fármacos em estudo, para tratamento e profilaxia, será discutido.

5. A ENXAQUECA

A enxaqueca é uma perturbação cefalálgica primária comum e incapacitante. Estudos epidemiológicos têm documentado a sua alta prevalência e impactos socioeconómicos e pessoais elevados, tendo sido classificada como a terceira doença mais prevalente e a sétima causa específica de incapacidade no mundo. A enxaqueca tem dois subtipos principais: “enxaqueca sem aura” que é uma síndrome clínica caracterizada por cefaleia com características específicas e sintomas associados; “enxaqueca com aura” que é caracterizada, principalmente, pelos sintomas neurológicos focais transitórios que geralmente precedem ou frequentemente acompanham a cefaleia. Alguns doentes apresentam também uma fase premonitória e de resolução de cefaleia. Os sintomas premonitórios e de resolução incluem hiperatividade, hipoatividade, depressão, desejos por certos alimentos, bocejos repetitivos, fadiga e rigidez e/ou dor da nuca⁽¹⁾.

5.1. Enxaqueca sem aura

A enxaqueca sem aura define-se por perturbação cefalálgica manifestando-se em episódios com duração de 4 a 72h. Características típicas da cefaleia são a localização unilateral, pulsatilidade, intensidade moderada ou grave, agravamento por atividade física de rotina e associação com náuseas e/ou fotofobia e fonofobia⁽¹⁾.

Imagens do fluxo sanguíneo cerebral regional não mostraram alterações sugestivas de Depressão Cortical Alastrante (DCA) durante os episódios de enxaqueca sem aura, embora possam ocorrer alterações de fluxo sanguíneo no tronco cerebral. Isto contrasta com a oligoémia alastrante patognómica da enxaqueca com aura. Tem sido sugerido que os neurotransmissores óxido nítrico (*nitric oxide*, NO), 5-hidroxitriptamina (5-Hydroxytryptamine, 5-HT) e o peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (*calcitonin gene-related peptide*, CGRP) estão envolvidos na enxaqueca sem aura. Embora a doença tenha sido considerada como primariamente vascular, a importância da sensibilização das vias de dor e a possibilidade de que os episódios tenham origem no tronco cerebral, têm adquirido crescente atenção. Ao mesmo tempo, têm sido reconhecidos os circuitos de dor na enxaqueca, o sistema trigeminovascular, tal como vários aspetos da sua neurotransmissão periférica, o núcleo caudado do trigémino (*trigeminal nucleus caudalis*, TNC), substância cinzenta mesencefálica e tálamo. É agora claro que a enxaqueca sem aura é um transtorno neurobiológico⁽¹⁾.

5.2. Enxaqueca com aura

A enxaqueca com aura caracteriza-se por episódios recorrentes, com minutos de duração, unilaterais e completamente reversíveis, de sintomas visuais homónimos, sintomas sensoriais unilaterais ou outros atribuíveis ao sistema nervoso central (SNC), que geralmente se desenvolvem gradualmente e, em regra, são seguidos por cefaleias com características de enxaqueca e sintomas associados⁽¹⁾.

A aura é um complexo de sintomas neurológicos, que ocorre normalmente antes da cefaleia, mas pode ter início após a dor ter começado, ou prosseguir para a fase de cefaleia. Pelo menos um sintoma de aura desenvolve-se gradualmente durante 5 ou mais minutos e/ou diferentes sintomas de aura ocorrem em sucessão durante 5 ou mais minutos, sendo que cada sintoma dura entre 5 e 60 minutos⁽¹⁾.

A aura visual é o tipo mais comum de aura, ocorrendo em mais de 90% dos doentes. Muitas vezes apresenta-se como um espetro de fortificação: uma figura em forma de ziguezague surge perto do ponto focal, podendo alastrar gradualmente para os lados e

assumir convexidade lateral com bordos cintilantes angulados, deixando graus absolutos ou variáveis de escotoma relativo na sua esteira. Noutros casos, um escotoma sem fenómenos positivos pode ocorrer, isto é, percebido frequentemente como sendo de início agudo, mas uma observação atenta reconhece geralmente um aumento gradual. Seguem-se em frequência as perturbações sensitivas, sob a forma de picadas ou formigueiros que se deslocam lentamente a partir do ponto de origem, afetando em maior ou menor grau um dos lados do corpo, da face e/ou da língua. Menos frequentes são as perturbações da fala, geralmente afasias. A duração aceitável para a maioria dos sintomas de aura é de uma hora, mas os sintomas motores são muitas vezes mais duradouros. Estudos sistemáticos têm demonstrado que muitos doentes com aura visual, ocasionalmente têm sintomas nas extremidades e/ou perturbações da fala. Por outro lado, doentes com sintomas nas extremidades e/ou fala ou da linguagem quase sempre também experimentam aura visual⁽¹⁾.

Sintomas premonitórios podem começar horas ou um ou dois dias antes dos outros sintomas de um episódio de enxaqueca (com ou sem aura). Estes incluem várias combinações de fadiga, dificuldade de concentração, rigidez cervical, sensibilidade à luz e/ou som, náuseas, visão turva, bocejos e palidez. Antes ou simultaneamente com o início dos sintomas de aura, o fluxo sanguíneo cerebral regional está diminuído no córtex cerebral correspondente à área clinicamente afetada. A redução do fluxo de sangue, geralmente, começa posteriormente e alastra anteriormente, geralmente abaixo do limiar isquémico. Depois de uma a várias horas, ocorre na mesma região uma transição gradual para hiperémia. A DCA de Leão é provavelmente o mecanismo adjacente⁽¹⁾.

Os doentes com enxaqueca hemiplégica têm fraqueza motora e esta é classificada como uma subforma separada pelas suas diferenças genéticas e fisiopatológicas em relação à enxaqueca com aura típica. Além disso, estes doentes, muitas vezes, têm sintomas do tronco cerebral⁽¹⁾.

5.2.1. Enxaqueca hemiplégica familiar (*Familial hemiplegic migraine, FHM*)

Enxaqueca com aura incluindo fraqueza motora e, pelo menos, a existência de um familiar em primeiro ou em segundo grau com enxaqueca com aura, incluindo fraqueza motora. Novos dados genéticos têm permitido uma definição mais precisa. Subtipos genéticos específicos têm sido identificados: na FMH1 há mutações no gene CACNL1A4 (que codifica um canal de cálcio do tipo P/Q); na FMH2 há mutações no gene ATP1A2 (que codifica uma bomba Na⁺/K⁺-ATPase); na FMH3 há mutações no gene SCN1A (que codifica um canal de sódio)⁽¹⁾.

6. ANATOMIA DA CEFALIA

6.1. Vias do nervo trigémio no tronco cerebral

Em torno dos vasos sanguíneos da dura-máter e dos seios venosos estão as fibras sensoriais aferentes primárias, que derivam da divisão oftálmica do nervo trigémio. As referidas fibras nervosas trigeminais perivasculares têm origem em corpos celulares localizados no gânglio trigeminal e contêm a substância P (SP) e o CGRP, ambos os quais podem ser libertados quando o gânglio trigeminal é estimulado. O ramo central destes aferentes primários, quase certamente associados a uma função nociceptiva, entra na matéria cinzenta do tronco cerebral, onde converge com aferentes primários das estruturas cutâneas, oftálmicas e occipitais, em neurónios de segunda ordem. Esta convergência estrutural (somato-visceral) e funcional (nociceptiva e não nociceptiva) fornece tanto a base anatómica para a dor referida como para a alodinia e o substrato fisiológico para a discriminação e modulação sensorial. Os neurónios de segunda ordem no TNC transmitem esses dados sensoriais convergentes a outros núcleos do tronco cerebral, ao tálamo, hipotálamo e córtex. Essas regiões supra-espinhais em conjunto compõem o sistema nociceptivo endógeno. Através da modulação por parte do tronco cerebral, as vias nociceptivas podem produzir efeitos nociceptivos ou anti-nociceptivos. Projeções de segunda ordem projetam para outras grandes áreas do tronco cerebral. Destas grandes áreas destacam-se a substância cinzenta periaquedutal (*periaqueductal gray matter*, PAG), núcleo de raphe magno (*nucleus raphe magnus*, NMR), núcleo do trato solitário (*nucleus tractus solitarius*, NTS) e *locus coeruleus* (LC). Essas mesmas estruturas do tronco cerebral formam um sistema complexo de projeções uns com os outros e enviam neurónios descendentes de volta para os neurónios de segunda ordem do núcleo do trigémio^(2,3).

Significativamente, este círculo nociceptivo está continuamente envolvido na modulação do processamento nociceptivo, esteja lá um estímulo nocivo ou não. Isto é, o sistema endógeno de controlo da dor não é inativado sob condições de repouso, apresentando uma atividade de linha de base. Projeções da PAG através do NMR exercem uma modulação inibitória contínua ao longo dos neurónios de segunda ordem no TNC. Esta modulação inibidora é mediada por ácido γ -aminobutírico (γ -aminobutyric acid, GABA) e por opióides endógenos em células "on" e "off" na PAG e NRM, formando a base da analgesia por opiáceos e triptanos no tronco cerebral. Por outro lado, as projeções descendentes da PAG podem aumentar a sensibilidade dos neurónios de segunda ordem para as entradas aferentes, resultando na desinibição da nociceção^(2,3).

6.2. Evidência clínica implicando um papel para o tronco cerebral na enxaqueca

Em estudos realizados durante a enxaqueca sem aura, foi demonstrada a ativação do mesencéfalo dorsal, incluindo a PAG e a ponte dorsal, perto do LC. A ativação da ponte dorsolateral é observada em episódios de enxaqueca espontânea e crónica. Notou-se excesso de deposição de ferro não-heme na PAG dos doentes com enxaqueca episódica e crónica. Hemorragias ou lesões desmielinizantes espontâneas na PAG podem produzir novo ataque de enxaqueca. Os dados sugerem que a dor unilateral, uma das características marcantes da enxaqueca, resulta de uma disfunção assimétrica do tronco cerebral⁽²⁾.

Estas áreas do tronco cerebral são ativadas imediatamente após o tratamento bem sucedido da dor de cabeça com, por exemplo, um triptano. A persistência da ativação do tronco cerebral após o controle da dor reflete uma anormalidade subjacente na modulação da dor e não uma simples resposta à dor. É possível que uma disfunção da nociceção no tronco cerebral seja específica para a enxaqueca, uma vez que a ativação do tronco cerebral não foi observada em outras cefaleias primárias, tal como a cefaleia em salvas⁽²⁾.

Reflexos mediados pelos nervos cranianos como o piscar de olhos, envolvem neurónios centrais multi-recetivos que também estão envolvidos na nociceção trigeminal. Estudos de reflexos mostram que os portadores de enxaqueca não se habituam a um estímulo repetitivo e fora da crise de enxaqueca há uma disfunção latente do tronco cerebral no processamento da nociceção trigeminal. Tais estudos sugerem que as vias centrais do tronco cerebral podem estar envolvidas no limiar da ativação do sistema trigeminovascular, precedendo um ataque de enxaqueca e que esse limite pode ser ajustado com terapias preventivas⁽²⁾.

6.3. Evidência experimental que aponta um papel para o tronco cerebral na enxaqueca

6.3.1 Substância cinzenta periaquedutal

Dentro das vias nociceptivas do tronco cerebral, a PAG atua como integradora primária das respostas comportamentais, afetivas e fisiológicas à dor. A região ventrolateral (VIPAG), está envolvida na modulação da nociceção trigeminovascular, provocando um comportamento de repouso em associação com a nociceção mediada pela fibra-C. É, portanto, de grande interesse ter em conta que um comportamento calmo e retraído é uma característica da enxaqueca⁽²⁾.

A PAG, através do sistema GABAérgico, mantém o tónus inibitório sobre a nociceção oftálmica trigeminovascular. O bloqueio dos canais de cálcio sensíveis à voltagem do tipo P/Q na vIPAG tem um efeito nociceptivo sobre o processamento trigeminal e fá-lo enquanto o sistema inibitório local GABAérgico está intato. Isto tem importância na compreensão da enxaqueca hemipléica familiar, nomeadamente do subtipo genético FMHI, em que existe uma mutação do gene que codifica os canais de cálcio do tipo P/Q. No caso da enxaqueca hemipléica familiar, a disfunção espontânea ou induzida de canais de cálcio do tipo P/Q, anatomicamente confinados aos neurónios trigeminais moduladores da nociceção no PAG, pode levar à produção de dor de cabeça recorrente. Mais ainda, a ativação de recetores de GABA_A na PAG produz inibição tanto da entrada através dos aferentes nociceptivos trigeminovasculares, como da entrada a partir dos neurónios faciais, enquanto que a injeção local de um triptano, agonista dos recetores 5HT_{1B/1D}, na vIPAG produz inibição seletiva dos aferentes trigeminovasculares, mas não faciais⁽²⁾.

6.3.2. Núcleo de raphe magno

O NRM é um núcleo serotonérgico que contém o maior número de neurónios de projeção do tronco cerebral moduladores da nociceção no TNC. Trinta por cento dos neurónios descendentes da PAG para o TNC são diretos, enquanto que o restante trânsito através do NRM é feito via células *on* e *off*. A administração intravenosa de naratriptano inibe células-*on* e excita células-*off* no NRM, levando à antinociceção no TNC. Este pode ser um local principal de ação para a eficácia dos triptanos na enxaqueca⁽²⁾.

6.3.3. Núcleo do trato solitário

As náuseas e vómitos na enxaqueca podem ser resultado de uma ligação funcional do sistema trigeminovascular com o NTS no tronco cerebral. O NTS associa a nociceção com vómitos, particularmente visceral, com a nociceção mediada pelas fibras-C. A ativação nociceptiva dos neurónios trigeminais de segunda ordem excita as células no NTS, onde o principal neurotransmissor é a 5-HT. Estas células NTS podem ser inibidas diretamente por triptanos através da sua ação sobre os recetores 5-HT_{1B/1D}⁽²⁾.

6.3.4. Locus coeruleus

O LC é o principal núcleo noradrenérgico do tronco cerebral, desempenhando um papel importante em relação à dor. Flutuações na atividade neuronal no LC podem contribuir para a periodicidade da nociceção. O LC modula especialmente a nociceção das fibras-C e é especificamente ativado na nociceção trigeminovascular⁽²⁾.

6.4. Núcleos do tronco cerebral que afetam o fluxo sanguíneo cerebral

Inicialmente, a teoria vascular da enxaqueca, apoiava que os sintomas da aura durante um ataque eram resultado de isquémia cerebral, induzida por vasoconstrição e a cefaleia associada era resultado de uma hiperémia reativa. Contudo, como se assiste à remissão dos sintomas de aura ainda durante a oligoémia alastrante, houve necessidade de aprofundar melhor o papel dos núcleos do tronco cerebral.

Os núcleos do tronco cerebral podem desempenhar um papel na enxaqueca através da sua ação sobre o fluxo sanguíneo cerebral. O principal núcleo contendo serotonina no tronco cerebral, o núcleo dorsal de raphe, pode aumentar o fluxo sanguíneo cerebral quando ativado. A estimulação da PAG produz vasodilatação cerebral através de um mecanismo nitrérgico⁽²⁾.

A estimulação do núcleo parassimpático do tronco cerebral, o núcleo salivatório superior (*Superior Salivary Nucleus*, SSN), provoca vasodilatação cerebral, lacrimação, rubor facial e sialorreia. O SSN é ativado na nociceção trigeminovascular e pode ser ativado pela estimulação de outras estruturas do tronco cerebral, tais como a vPAG e o LC. A sua ativação pode explicar a lacrimação e rinorreia que acompanham ataques de enxaqueca em até 50% dos doentes⁽²⁾.

Tem sido demonstrado que a estimulação do LC, principal núcleo noradrenérgico, reduz o fluxo sanguíneo cerebral de uma forma dependente da frequência por meio de um mecanismo mediado por recetores adrenérgicos α_2 , sendo esta redução máxima no córtex occipital. Embora se observe uma redução global de 25% no fluxo de sangue, ocorre em paralelo vasodilatação extracerebral⁽³⁾.

7. FISIOPATOLOGIA DA ENXAQUECA

7.1. O fenómeno da Depressão Cortical Alastrante (DCA)

A DCA consiste numa depressão da atividade electroencefalográfica que se propaga lentamente no córtex cerebral, começando na região occipital e propagando-se às regiões temporal e parietal a uma velocidade de 2-3 mm/min, compatível com a velocidade de propagação anterior da oligoémia ou diminuição do fluxo sanguíneo cerebral, mencionada anteriormente e que se apresenta sobreposta temporal e topograficamente à aura⁽⁴⁾.

A depressão elétrica segue-se a uma onda de despolarização neuronal e glial, isto é, a uma excitabilidade neuronal anormal do córtex cerebral de indivíduos suscetíveis⁽⁴⁾.

A cessação da atividade sinática pode ser espontânea ou evocada por uma despolarização simultânea de um volume mínimo de tecido cerebral, tais como num

traumatismo cortical, isquemia cerebral ou após a aplicação cortical direta de aminoácidos excitatórios ou altas concentrações de K^+ . Neste fenómeno ocorre perda total de resistência da membrana neuroglial resultando num influxo massivo de Ca^{2+} e de Na^{2+} , efluxo de K^+ causando concentrações extracelulares de K^+ anormalmente elevadas. A elevada concentração de K^+ é um forte estímulo despolarizante que se considera ser um fator essencial para a propagação da despolarização, enquanto a grande libertação desregulada de aminoácidos excitatórios e transferência intercelular direta de iões e pequenas moléculas através de junções *gap*, facilitam a difusão⁽⁴⁾.

Experimentalmente, bem como os dados humanos acumulados até agora, sugere-se fortemente que a DCA é o fator fisiopatológico despoletante da enxaqueca com aura⁽⁴⁾.

7.1.1. DCA e enxaqueca: evidência clínica

A suspeita da sobreposição fisiopatológica da DCA e da aura da enxaqueca baseia-se em propriedades comuns. Os sintomas neurológicos muitas vezes deslocam-se de tal forma, sugerindo um fenómeno cortical eletrofisiológico de propagação semelhante à DCA. A velocidade de propagação corresponde a cerca de 3 mm/min, é consistente com a velocidade da DCA. Além disso, os chamados sintomas de aura positivos muitas vezes transformam-se em fenómenos negativos (por exemplo, frente cintilante que se transforma em escotoma; parestesias seguidas por dormências), assemelhando-se à excitação transiente inicial seguida de depressão de toda a atividade elétrica por vários minutos durante a DCA⁽⁴⁾.

Tal como descrito acima, a DCA é evocada pela despolarização simultânea de um volume mínimo crítico de tecido cerebral, aumentando a concentração de K^+ acima de um certo limiar de concentração superior à capacidade dos sistemas tampão. Este aumento de K^+ , em seguida, despolariza o tecido cerebral adjacente para iniciar uma propagação auto-sustentável⁽⁴⁾.

Estas observações sugerem que a DCA não só pode estar envolvida em pacientes com enxaqueca com aura, mas também contribuir para outras formas de cefaleia com aura. A dor de cabeça da enxaqueca sem aura pode ser explicada por uma DCA isolada ou por eventos do tipo DCA que estão confinados aos tecidos subcorticais ou que se propagam dentro de regiões que permanecem clinicamente silenciosas. Neste caso, os doentes podem não sentir uma aura, mas podem desenvolver dores de cabeça como consequência da ativação trigeminal com origem no tronco cerebral, como já descrito⁽⁴⁾.

7.1.2. DCA e enxaqueca: evidência laboratorial

Estudos em animais sugerem que a DCA pode ativar o sistema trigeminovascular presumivelmente pela libertação de H^+ , K^+ , NO e outros agentes no espaço extracelular do neocórtex, que despolarizam reflexamente os terminais nervosos trigeminais perivasculares adjacentes aos vasos sanguíneos meníngeos. Estes eventos são facilitados pela ativação de proteases da matriz e rompimento ligeiro da barreira hemato-encefálica, induzidas pela DCA. A reação inflamatória local desenvolve-se nas meninges pela libertação de peptídeos pró-inflamatórios armazenados dentro de axónios que se projetam a partir do gânglio trigeminal, como o CGRP e SP, com conseqüente vasodilatação e exsudação de plasma a nível dural, isto é, inflamação⁽⁴⁾.

Variações genéticas influenciam a suscetibilidade à DCA, bem como a suscetibilidade à enxaqueca. Outros fatores têm sido implicados, tais como alterações no estado fisiológico (sono, exercício, fome, stress, etc.), fatores ambientais (dieta, luz) e nas mulheres, o perfil das hormonas sexuais⁽⁴⁾.

7.2. A base genética da enxaqueca

Um dos aspetos mais importantes da fisiopatologia da enxaqueca é a natureza hereditária da doença. Como já descrito anteriormente, as mutações que se correlacionam com a FHM sugerem que a enxaqueca ou, pelo menos, as manifestações neurológicas atualmente chamadas de aura, sejam causadas por uma canalopatia⁽³⁾.

Estas mutações, em genes que codificam proteínas expressas pelos neurónios e glia, têm ajudado a esclarecer o papel fundamental da transmissão excitatória do glutamato como um modulador do limiar da DCA. A FHM parece ser caracterizada por um aumento da concentração de glutamato por meio da libertação sináptica intensificada dos neurónios glutamatérgicos como resultado de um maior influxo de Ca^{2+} (FHM 1), ou talvez como uma consequência da perda de atividade da Na^+/K^+ -ATPase (FHM 2), resultando num gradiente eletroquímico de Na^+ menor. Esta enzima bombeia Na^+ a partir das células e mantém um gradiente acentuado de sódio para conduzir o transportador de glutamato. A mutação nesta enzima reduz ou inativa os transportadores de glutamato astrocitários, levando a uma acumulação sinática de glutamato, por perda da sua captação para os astrócitos. Estas concentrações extracelulares altas podem diminuir o limiar da DCA, podendo explicar os sintomas de aura e a elevada incidência da mesma em doentes com FHM⁽⁴⁾.

No caso da FHM3, a mutação afeta um aminoácido altamente conservado situado numa região do canal que contribui para o seu fecho rápido após abertura em resposta à

despolarização da membrana (inativação rápida). Deste modo, é observado um ganho de função, já que em vez do canal se fechar rapidamente, permitindo que a membrana repolarize completamente, o canal mutado permite um influxo de sódio persistente^(4,5).

Dados recentes indicam que os agentes profiláticos que são eficazes no tratamento da enxaqueca também diminuem a incidência e gravidade da DCA, ou vice-versa.

7.3. Potenciais novos fármacos para a profilaxia da enxaqueca

7.3.1. Os antiepilépticos

O conhecimento progressivo do envolvimento da hiperexcitabilidade cortical e do desequilíbrio entre os sistemas neuronais inibitórios (mediado pelo GABA) e excitatório (mediado pelo glutamato) na fisiopatologia da enxaqueca, levou à identificação de potenciais novos fármacos para a profilaxia da enxaqueca. Fármacos antiepilépticos estão entre as terapias preventivas mais utilizadas. A hiperexcitabilidade cortical de doentes portadores de enxaqueca ficou bem demonstrada numa pesquisa que mostrou que a intensidade da estimulação magnética cortical occipital necessária para evocar escotomas visuais em pacientes com enxaqueca, era comparativamente menor do que a necessária para evocar os mesmos sintomas em controlos sem enxaqueca. Além disso, essa estimulação magnética cortical desencadeou uma crise nos doentes portadores de enxaqueca, o que não aconteceu com os controlos sem enxaqueca^(6,8,9).

7.3.1.1. Tonabersat

Como já foi referido, evidências experimentais sugerem que a DCA esteja na origem da aura e da dor da enxaqueca, sendo propagada, pelo menos em parte, por junções gap neuronais-gliais⁽⁶⁾.

O mecanismo proposto para a enxaqueca sugere que a modulação das junções gap pode ser útil na prevenção da enxaqueca. O Tonabersat, um novo derivado do benzopirano, atua de forma única num local de ligação estereoespecífico que pode estar associado com a junção gap neuronal/glial. Nenhum dos 100 agentes farmacológicos, incluindo triptanos e valproato, demonstrou afinidade para este local. Em estudos com modelos animais, o tonabersat foi o único composto que demonstrou atividade como inibidor das junções gap neuronais-gliais, inibindo a DCA e a inflamação neurogénica, induzindo a dilatação da carótida e diminuindo as concentrações corticais de NO durante a DCA^(6,7).

Em estudos pré-clínicos e clínicos, foi bem tolerado, atuando sem efeitos cardiovasculares e sem efeitos significativos no SNC, mesmo em doses elevadas. Além disso, o tonabersat não provocou vasoconstrição em vasos sanguíneos humanos isolados. Os efeitos secundários mais comuns observados foram tonturas e náuseas^(6,7).

Em humanos, o perfil farmacocinético do tonabersat é favorável em relação ao seu potencial uso na profilaxia da enxaqueca. O T_{max} ocorreu entre 0,5 e 3h após a administração de doses de 2 a 80 mg. A semi-vida média de 24-40 h também sugere longa duração dos efeitos protetores após estabelecido o estado estacionário. A absorção lenta de tonabersat provavelmente irá excluir a sua utilização no tratamento agudo, contudo, não é uma limitação para o uso profilático^(6,7).

7.3.1.2 Topiramato

O topiramato e outros fármacos antiepiléticos, alteram a transmissão química em canais iônicos dependentes de voltagem, diminuindo a excitabilidade cerebral anormal. O modo exato como o topiramato exerce o seu efeito anticonvulsivo e profilático na enxaqueca ainda não é totalmente conhecido⁽⁶⁾.

No entanto, estudos pré-clínicos identificaram quatro propriedades, baseadas na modulação de recetores e fosforilação de canais, que podem ser responsáveis pela sua eficácia na epilepsia e profilaxia da enxaqueca: (i) o bloqueio dos canais de Na^+ e Ca^{2+} dependentes de voltagem; (ii) aumento da atividade do GABA em alguns subtipos do recetor GABA-A; (iii) o antagonismo dos subtipos de recetores de glutamato AMPA/Cainato; e (iv) inibição das enzimas anidrase carbónica, especialmente isoenzimas II e IV. As evidências, em estudos experimentais, do papel do topiramato na prevenção da enxaqueca e também na cefaleia em salvas estão ligadas à sua ação inibitória da ativação dos neurónios trigémino-cervicais, em resposta à estimulação do seio sagital superior^(6,8).

Estas ações, em conjunto, parecem melhorar a inibição mediada pelo GABA e diminuir a excitação mediada pelo glutamato e cálcio, duas atividades complementares que podem atuar em conjunto para evitar um ataque de enxaqueca⁽⁶⁾.

O topiramato é eficaz na profilaxia da enxaqueca, reduzindo 50% do número de ataques em comparação com o placebo. É rapidamente absorvido por via oral e o seu nível plasmático eleva-se linearmente em função da dose, sendo pouco metabolizado e eliminado praticamente inalterado na urina, sendo a sua semi-vida aproximadamente de 21 horas. Atravessa a barreira hematoencefálica, atingindo rapidamente a concentração cerebral próxima de um terço da plasmática em cerca de uma hora. É insignificante a sua interação na

ligação com as proteínas plasmáticas (13% a 17%). A biodisponibilidade é superior a 80%, após uma dose oral única, e não é afetada pela ingestão concomitante de alimentos, sendo a sua metabolização hepática^(6,8).

Os efeitos adversos mais comuns são fadiga, parestesias, tonturas, hipoestesia, náuseas, diarreia, dor abdominal, perda de peso, dispepsia, dificuldade de memória e de concentração/atenção, insónia, ansiedade e problemas de humor. Na presença de efeitos adversos, a diminuição da dose de forma mais lenta e gradual pode possibilitar a manutenção da terapêutica. As reduzidas taxas destes eventos durante um uso prolongado, sugerem tolerabilidade ao uso a longo prazo^(6,9).

A alta prevalência da enxaqueca em mulheres tem eleito o topiramato como preferencial já que, ao contrário de outros fármacos antiepiléticos neuromoduladores, não interfere com contraceptivos hormonais⁽⁸⁾.

7.3.2. Os antagonistas dos recetores de glutamato

7.3.2.1. O glutamato e a enxaqueca

O glutamato medeia a transmissão sinática excitatória através da ativação de recetores específicos. Os recetores de glutamato ionotrópicos são canais dependentes de ligandos iónicos e são divididos em N-metil-D-aspartato (NMDA), α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA, GluA) e recetores Cainato (GluK). Estes recetores medeiam principalmente a transmissão sinática rápida. A sua ativação conduz ao influxo de Ca^{2+} , ativação de vias de sinalização intracelulares e produção/libertação de agentes vasoativos, tais como o óxido nítrico (NO)⁽¹⁰⁾.

Como já descrito anteriormente, o glutamato é suscetível de estar envolvido na fisiopatologia da enxaqueca. Uma das primeiras provas foi a indução da DCA pelo glutamato. Mais tarde, a ativação de recetores de glutamato ionotrópicos foi demonstrada durante a DCA. Encontra-se em neurónios de estruturas relacionadas com a fisiopatologia da enxaqueca, incluindo o gânglio trigeminal, o complexo trigeminocervical e o tálamo. Além do que já foi referido, o glutamato e o CGRP são co-libertados, a partir de neurónios do gânglio trigeminal, por mecanismos dependentes do Ca^{2+} . Os níveis de glutamato estão aumentados no complexo trigeminocervical e no núcleo talâmico após estimulação de estruturas duras. O glutamato ativa neurónios de segunda ordem do TNC através de recetores que têm sido identificados nas lâminas superficiais do mesmo e do tálamo sensorial, entre outras áreas relacionadas com a dor⁽¹⁰⁾.

Além disso, os níveis de glutamato encontram-se elevados no sangue de doentes com enxaqueca e no fluido cerebrospinal de doentes com enxaqueca crónica durante o período interictal, sugerindo um excesso de glutamato no SNC. Outra evidência indireta é fornecida pelo facto dos ataques de enxaqueca serem acompanhados por sensibilização central, em que a libertação de glutamato está envolvida como será explicado mais adiante⁽¹⁰⁾.

Os efeitos antinociceptivos dos recetores NMDA nos núcleos do tronco cerebral descendentes, podem indicar um papel na enxaqueca. Por fim, os recetores de Cainato podem modular a nocicepção trigeminovascular, já que a ativação destes recetores medeia a transmissão de informação sensorial dolorosa para o córtex, após ativação do sistema trigeminovascular⁽¹⁰⁾.

7.3.2.2. Eficácia dos antagonistas dos recetores de glutamato no tratamento da enxaqueca

Estudos pré-clínicos confirmaram que os moduladores de glutamato são capazes de inibir as respostas em vários modelos experimentais de enxaqueca. Em estudos clínicos, os antagonistas do recetor de AMPA/Cainato foram eficazes no tratamento agudo da enxaqueca. Além disso, os antagonistas dos recetores NMDA e Cainato são promissores na profilaxia da enxaqueca, enquanto que os antagonistas do recetor NMDA e inibidores da libertação de glutamato parecem ser eficazes no tratamento da aura⁽¹⁰⁾.

A partir dos dados clínicos disponíveis de moduladores de glutamato para o tratamento agudo da enxaqueca, foi demonstrado que o tezampanel (antagonista AMPA/Cainato) foi eficaz. Estes dados, sugerem que existe um papel para os recetores AMPA e/ou Cainato na enxaqueca. Para além das questões metodológicas, a eficácia limitada do antagonista específico do recetor AMPA, BGG492, sugere um papel menos proeminente do recetor AMPA na patogénese da enxaqueca. Isto poderia ser explicado pelo fato do recetor AMPA não se encontrar no sistema trigeminovascular periférico, enquanto o tezampanel modula a transmissão trigeminovascular através do recetor de Cainato. Além disso, o resultado positivo na taxa livre de dor em 2 h com o antagonista do recetor de Cainato, LY466195, pode reforçar o papel deste recetor no tratamento da enxaqueca. Isto faz com que o recetor de Cainato seja um alvo importante para o desenvolvimento de fármacos anti-enxaqueca no tratamento agudo⁽¹⁰⁾.

Os moduladores de glutamato, também têm sido estudados como um tratamento profilático anti-enxaqueca. O antagonista do recetor NMDA, memantina, foi eficaz no tratamento profilático da enxaqueca num estudo aberto e retrospectivo. No entanto, a memantina não foi aprovada pela FDA (Food and Drug Administration) para este uso. Em

contraste com a memantina, o topiramato é eficaz, seguro, geralmente bem tolerado e melhora a qualidade de vida de doentes com enxaqueca, quando usado como tratamento profilático. Estudos pré-clínicos, indicam que o topiramato, como já foi referido, modula a transmissão trigeminovascular através do recetor Cainato, que pode estar subjacente ao seu efeito terapêutico⁽¹⁰⁾.

No entanto, o topiramato também pode exercer o seu efeito anti-enxaqueca através de outros mecanismos, como é o caso da sua interferência na transmissão GABAérgica. Curiosamente, o análogo do GABA, gabapentina, demonstrou ser eficaz na profilaxia da enxaqueca, com eficácia comparável ao topiramato, sugerindo que, de facto, os recetores GABAérgicos podem estar envolvidos na acção anti-enxaqueca do topiramato. Em contraste com a memantina e o topiramato, a lamotrigina, que reduz a libertação de glutamato por meio de bloqueio dos canais de sódio sensíveis à voltagem, não foi eficaz na profilaxia da enxaqueca, sugerindo que a diminuição da libertação de glutamato não é suficiente para inibir ataques de enxaqueca⁽¹⁰⁾.

Se a lamotrigina continuar a ser ineficaz na enxaqueca sem aura, isto sugere que a libertação de glutamato através dos canais de sódio sensíveis à voltagem desempenha um papel importante na enxaqueca com aura, mas não na enxaqueca sem aura. A aura está correlacionada clinicamente com a DCA, sendo notável que a DCA é impedida por moduladores do recetor NMDA e que o antagonista do recetor NMDA, cetamina, foi eficaz para o tratamento da enxaqueca com aura. Assim, colocou-se a hipótese de que a enxaqueca com aura envolve a libertação de glutamato e ativação dos recetores NMDA, o que poderá iniciar ataques de enxaqueca em doentes com enxaqueca com aura⁽¹⁰⁾.

Os efeitos adversos dos moduladores dos recetores de glutamato estudados para o tratamento da enxaqueca estão geralmente relacionados com o SNC, sugerindo que os moduladores dos recetores de glutamato podem atravessar a barreira hemato-encefálica. Deste modo, estudos pré-clínicos demonstraram que os moduladores de glutamato afetam o sistema trigeminovascular, incluindo o complexo trigeminocervical. Alternativamente, os moduladores do recetor de glutamato podem também atuar em estruturas fora da barreira hemato-encefálica, tais como o gânglio trigeminal. Uma vez que o glutamato é um importante neurotransmissor no cérebro, parece inevitável encontrar efeitos secundários relacionados com o SNC quando a sinalização do glutamato é afetada. Além disso, os efeitos adversos psicotomiméticos, incluindo alucinações, paranóia e delírios, bem como comprometimento da aprendizagem, memória e movimentos desordenados, podem ocorrer

quando a sinalização do glutamato é modulada. Assim, o tratamento com moduladores de glutamato tem de ser cuidadosamente estudado⁽¹⁰⁾.

Com base no conhecimento atual, os antagonistas do recetor de Cainato parecem ser mais promissores como tratamento agudo ou profilático anti-enxaqueca, ao passo que os antagonistas específicos do recetor NMDA podem ser aplicáveis para os doentes com enxaqueca com aura⁽¹⁰⁾.

Notavelmente, os recetores NMDA, AMPA e Cainato de glutamato são subdivididos em diversos subtipos. Mais conhecimento do papel destes subtipos na enxaqueca, bem como no SNC, pode resultar num tratamento mais objetivo e mais específico, com menos efeitos secundários relacionados com o SNC. Nos estudos com moduladores de recetores de glutamato realizados até o momento, não há eventos adversos vasculares relatados⁽¹⁰⁾.

7.4. DCA e a inflamação neurogénica estéril

Moskowitz sugeriu que a dor da enxaqueca pode ser uma forma de inflamação neurogénica estéril. O extravasamento plasmático a partir de vasos sanguíneos durais, pode ser visto durante a estimulação elétrica do gânglio trigeminal. Este extravasamento plasmático neurogénico pode ser bloqueado por alcalóides da cravagem do centeio, indometacina, ácido acetilsalicílico e por agonistas dos recetores 5-HT_{1B/1D}, como o sumatriptano⁽³⁾.

Além disso, mudanças estruturais na dura-máter são observadas após estimulação do gânglio trigeminal, incluindo a desgranulação dos mastócitos e alterações nas vénulas pós-capilares, incluindo a agregação de plaquetas⁽³⁾.

Reforçando o que já foi referido anteriormente, as terminações nervosas sensoriais dos aferentes primários a nível dos vasos sanguíneos meníngeos, contêm substâncias vasoativas: SP, NKA (*Neurokinin A*) e CGRP. O CGRP é essencialmente vasodilatador através de recetores CGRPI nas células musculares lisas e induz a desgranulação de mastócitos. Por outro lado, a SP e a NKA aumentam a permeabilidade vascular, através de recetores endoteliais NK1⁽¹¹⁾.

A DCA liberta, entre outras substâncias, K⁺, H⁺ e NO a partir da pia-aracnóide, ativando reflexamente fibras C nociceptivas meníngeas. A vasodilatação dos vasos sanguíneos da dura-máter ativa mecanicamente as terminações nervosas sensoriais trigeminais perivasculares, induzindo a libertação destes mediadores inflamatórios (CGRP, SP, NKA), provocando uma resposta inflamatória estéril local através das estimulação das terminações

nervosas perivasculares, com amplificação da vasodilatação inicial e exsudação de plasma a nível da dura-máter, intensificando o estímulo nóxico⁽¹¹⁾.

Esta inflamação neurogénica estéril, justifica o uso e eficácia terapêutica dos AINES (Anti-Inflamatórios Não Esteróides), impedindo este processo inflamatório, bem como o uso dos triptanos, agonistas dos recetores 5-HT_{1B/1D}, bloqueando o extravasamento plasmático.

7.5. Tratamento agudo com AINES e Triptanos

Atualmente para o tratamento agudo, segundo os *Princípios Europeus Da Abordagem Das Cefaleias Comuns Nos Cuidados De Saúde Primários*⁽¹²⁾, o tratamento médico da crise de enxaqueca é feito através de uma *abordagem de patamares*.

7.5.1. Primeiro Patamar: terapêutica sintomática, não específica

Este tratamento está direcionado para um tratamento agudo da enxaqueca com uma intensidade de ligeira a moderada, recorrendo-se a um analgésico simples, complementado, se necessário, por um antiemético⁽¹²⁾.

De entre os analgésicos (apenas para adultos) destacam-se: Ácido acetilsalicílico 900-1000mg; Ibuprofeno 400-800mg; Diclofenac 50-100mg; Cetoprofeno 100mg ou Naproxeno 500-1000mg. Caso os anteriores sejam contra-indicados, recorre-se a Paracetamol 1000mg. Como o paracetamol demonstrou poucas provas de eficácia, não é considerado um tratamento de primeira linha⁽¹²⁾.

Relativamente aos Antieméticos, podemos optar pelo uso, caso necessário, de Domperidona (20mg) ou Metoclopramida (10mg). O antiemético procinético inibe a estase gástrica – um dos primeiros sinais da enxaqueca que reduz a biodisponibilidade da medicação oral⁽¹²⁾.

Antes de se avançar para o segundo patamar, poderá ser recomendado experimentar mais do que um analgésico deste patamar⁽¹²⁾.

7.5.2. Segundo Patamar: terapêutica específica

Este tratamento está direcionado para um tratamento agudo da enxaqueca com uma intensidade de moderada a grave, recorrendo-se ao uso dos triptanos⁽¹²⁾.

Sempre que disponíveis e caso não sejam contra-indicados, deve prescrever-se triptanos a todos os doentes que não respondam às terapêuticas instituídas no primeiro patamar. Contudo, não devem ser usados regularmente (mais de 10 dias por mês), para evitar o risco de cefaleia por uso excessivo de medicação. Os vários triptanos diferem ligeiramente, mas as variações individuais da resposta aos mesmos são grandes e imprevisíveis, podendo um funcionar e outro não⁽¹²⁾.

Os triptanos são mais eficazes se administrados enquanto a cefaleia ainda é moderada e sempre que se verifiquem náuseas, pode adicionar-se domperidona (20mg) ou metoclopramida (10mg)⁽¹²⁾.

7.5.2.1. Os triptanos e o seu potencial terapêutico na enxaqueca

Os triptanos pertencem a uma classe de fármacos conhecidos como agonistas dos recetores 5-HT_{1B/1D}. O sumatriptano, o primeiro introduzido para o tratamento agudo da enxaqueca, e os mais recentes triptanos, revelam elevada atividade como agonistas dos recetores 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D}, como se pode ver representado na Figura I. Em estudos, os triptanos diminuíram a fração do fluxo sanguíneo de anastomoses arteriovenosas da carótida. Em vasos sanguíneos isolados, os triptanos causam constrição e este efeito é mais acentuado em artérias cranianas. Os recetores 5-HT_{1B} e não 5-HT_{1D} ou 5-HT_{1F} medeiam o efeito vasoconstritor dos triptanos, responsável pelo seu efeito terapêutico, embora também exerçam um efeito inibidor dentro do sistema trigeminovascular⁽¹³⁾.

Os triptanos interferem com o sistema trigeminovascular, tanto a nível central como periférico, inibindo a libertação de CGRP, o extravasamento plasmático e a vasodilatação dural seguida da estimulação das terminações nervosas sensoriais trigeminais perivasculares e consequentemente do gânglio trigeminal. Também inibem a atividade neuronal no núcleo trigeminal, seguida da estimulação dos seios sagitais e vasos durais⁽¹³⁾.

É de salientar que estes fármacos estão contra-indicados em doentes com artérias coronárias em estenose ou hiperreactivas⁽¹³⁾.

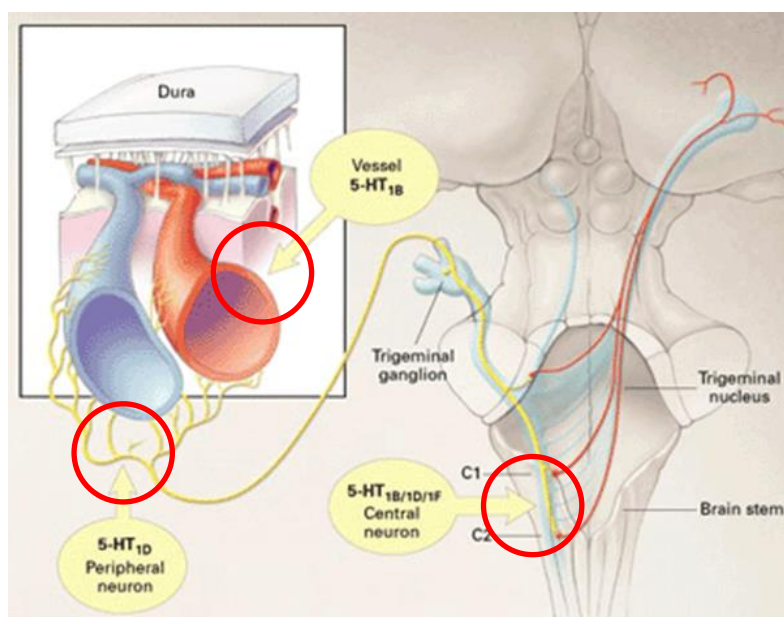


Figura I: Possíveis locais de ação dos triptanos no Sistema trigeminovascular, adaptado de NEJM⁽¹⁴⁾.

8. SENSIBILIZAÇÃO DOS NEURÓNIOS TRIGEMINOVASCULARES

Seja qual for o papel de uma resposta inflamatória estéril, é evidente que alguma forma de sensibilização ocorre durante a enxaqueca. Demonstrou-se que a alodinia, percepção da dor por um estímulo normalmente não doloroso, por vezes ocorre durante e algumas vezes após ataques de enxaqueca. A presença ou ausência de alodinia pode ser crucial no resultado do tratamento com triptanos. Os estudos documentaram alodinia craniana, como foi referido, mas talvez o mais interessante é a demonstração de alodinia nos membros superiores, ipsilateral e contralateral à dor. Este resultado é consistente com a sensibilização neuronal de pelo menos neurónios de terceira ordem, tais como a sensibilização dos neurónios do tálamo, e coloca firmemente alguma parte da fisiopatologia ligada ao SNC⁽³⁾.

8.1. A sensibilização dos neurónios trigeminovasculares de primeira ordem e a dor pulsátil- Sensibilização periférica

A indução da dor de cabeça após a estimulação elétrica da dura-máter forneceu o primeiro indício de que a ativação das fibras sensoriais periféricas que inervam a dura-máter pode desempenhar um papel crítico na enxaqueca⁽¹⁵⁾.

A ativação de nociceptores meníngeos por iões K^+ e H^+ , libertados durante a DCA, podem levar as fibras sensoriais a secretarem CGRP capaz de iniciar a inflamação neurogénica na dura-máter. Este processo também pode levar à introdução de agentes inflamatórios tais como a histamina, a serotonina (5-HT), a bradicinina e prostaglandinas no microambiente neuronal. Daí a racionalidade para o uso e a eficácia terapêutica de AINES na enxaqueca com cefaleia de ligeira a moderada⁽¹⁵⁾.

Num primeiro estudo, descobriu-se que os nociceptores meníngeos mecanicamente insensíveis (ou seja, neurónios trigeminovasculares periféricos) do gânglio trigeminal, se tornaram mecanicamente sensíveis vários minutos após estímulos químicos dos seus campos recetivos da dura e, como resultado, começaram a responder aos recuos da dura-máter. Uma vez que a menor pressão mecânica (não produzindo recuo visível da dura) foi suficiente para induzir atividade nos neurónios sensibilizados, concluiu-se que quando os nociceptores meníngeos estão sensibilizados, as pulsações dos vasos sanguíneos e as alterações da pressão intracraniana passam a ser percebidos como dolorosos. Com base nesta conclusão, foi proposto que durante a enxaqueca, tal hipersensibilidade mecânica pode mediar a qualidade latejante da dor de cabeça e o seu agravamento durante a tosse, flexão ou outras atividades

físicas que aumentem a pressão intracraniana. A dor pulsátil surge 5-20 min após o início da cefaleia⁽¹⁵⁾.

8.2. A sensibilização dos neurónios trigeminovasculares de segunda ordem e a alodinia cutânea- Sensibilização central

As propriedades de resposta individual dos neurónios trigeminais do tronco cerebral que recebem entrada convergente a partir da dura-máter e da pele periorbital foram analisados antes, durante, e após a aplicação de agentes inflamatórios na dura-máter. Os resultados mostraram que os agentes inflamatórios não só ativam esses neurónios do núcleo trigeminal, como também os sensibilizam até 10 horas. Os neurónios sensibilizados no núcleo trigeminal mostraram um aumento significativo na sua capacidade de resposta aos recuos mecânicos dos campos recetivos duros e à estimulação mecânica e térmica de campos recetivos cutâneos; o seu limiar de resposta diminuiu e a sua magnitude de resposta aumentou. Com base nestes resultados, é expectável que a enxaqueca esteja associada à sensibilização central, sendo a hipersensibilidade sensorial extracraniana (pele periorbital) durante a enxaqueca, a sua manifestação clínica⁽¹⁵⁾.

No processo da sensibilização central ocorre a ativação progressiva dos neurónios de segunda ordem no núcleo trigeminal e extensões cervicais e dos neurónios de terceira ordem no tálamo pelo *input* intenso proveniente dos vasos sanguíneos meníngeos. A sensibilização dos neurónios do núcleo trigeminal, que recebem *input* quer das meninges, quer da pele, resulta em alodinia cutânea (desconforto ao pentear, fazer a barba, usar óculos ou lentes de contacto). A sensibilização dos neurónios de terceira ordem no tálamo que recebem *input* igualmente de regiões extracefálicas (antebraços) resulta em alodinia extracefálica⁽¹⁵⁾.

Com base nos estudos em animais, a fisiopatologia da enxaqueca pode ser interpretada da seguinte forma: Em doentes com enxaqueca sem alodinia, há sensibilização periférica dos neurónios sensoriais de primeira ordem do gânglio trigeminal que inervam a dura-máter. Em doentes com enxaqueca com alodinia cutânea na área de dor referida, existe sensibilização periférica dos nociceptores meníngeos e sensibilização central dos neurónios de segunda ordem do núcleo trigeminal com os campos recetivos periorbitais⁽¹⁵⁾.

8.3. Aspetos temporais da sensibilização periférica e central durante a enxaqueca

Existem algumas semelhanças notáveis entre as alterações temporais no desenvolvimento da sensibilização periférica e central e as manifestações clínicas correspondentes durante o curso da enxaqueca⁽¹⁵⁾.

A indução da sensibilização periférica ocorre rapidamente dentro de 5-20 min após a aplicação experimental de inflamatórios sobre a dura-máter, ao passo que a sensibilização central se desenvolve ao longo de 20-120 min e torna-se firmemente estável somente 120-140 min após a aplicação do inflamatório. Da mesma forma, em doentes, a dor latejante acontece alguns 5-20 min após o início da dor de cabeça, ao passo que a alodinia cutânea começa entre 20-120 min e torna-se firmemente estável somente 120-140 min após o início da dor de cabeça. De acordo com esta hipótese, os nociceptores meníngeos ficam sensibilizados alguns minutos após a sua ativação inicial, resultando em dor de cabeça latejante e sua exacerbação com o curvar⁽¹⁵⁾.

A barragem continuada de impulsos que chegam de nociceptores meníngeos sensibilizados, estimula gradualmente o desenvolvimento da sensibilização central nos neurónios de segunda ordem no núcleo trigeminal localizado no tronco cerebral, resultando em alodinia cutânea na mesma área da respetiva dor de cabeça⁽¹⁵⁾.

Com base nestas conclusões, podemos definir um *timing* terapêutico dos triptanos: tomado no máximo até duas horas (120 min) após o início da cefaleia, ou seja, antes de ocorrer sensibilização central (manifestada por alodinia cutânea). Já que não está descrita imunoreatividade a recetores 5-HT_{1B/1D} em neurónios de segunda ordem no núcleo trigeminal, os triptanos atuam periféricamente para bloquear a transmissão de sinais de dor desde a dura-máter, nomeadamente a libertação de CGRP e SP mediada por recetores 5-HT_{1D} e 5-HT_{1F}, responsáveis pela neurotransmissão entre as terminações centrais dos aferentes primários e os neurónios de segunda ordem. Como não atuam nos neurónios centrais no núcleo trigeminal, explica-se o fracasso da intervenção tardia de triptanos, em ataques já associados a alodinia⁽¹⁵⁾.

Deste modo, propôs-se uma nova diretriz para o tratamento com triptanos: a) doentes com alodinia devem tomar triptanos o mais cedo possível no ataque antes do surgimento de qualquer sinal de alodinia; b) após o início da alodinia, os doentes ainda podem usar triptanos se encontrarem benefícios significativos no alívio parcial da dor; e c) os doentes livres de alodinia podem esperar bons resultados com triptanos em qualquer momento durante o ataque⁽¹⁵⁾.

9. REVISÃO DA TEORIA VASCULAR E A SENSIBILIZAÇÃO CENTRAL

Além dos triptanos e medicamentos AINES, outros tratamentos novos promissores incluem antagonistas do recetor de CGRP e os agonistas do recetor 5-HT_{1F}⁽¹⁶⁾.

A maioria dos atuais agentes abortivos da enxaqueca foram desenvolvidos numa altura em que se pensava que a dor de cabeça resultava da vasodilatação anormal dos vasos intracranianos, baseando-se numa teoria vascular. A busca de novos tratamentos para a enxaqueca foi assim com foco sobre os agentes que produzem vasoconstrição cerebral. Os triptanos atuam numa variedade de subtipos de recetores de 5-HT que se encontram distribuídos periféricamente e centralmente no sistema nervoso. Os efeitos vasoconstritores dos triptanos resultam da ativação dos recetores pós-sinápticos 5-HT_{1B}, encontrados no músculo liso vascular. E embora possam contribuir para o efeito terapêutico dos triptanos, a distribuição vascular periférica dos recetores 5-HT_{1B} pode condicionar efeitos adversos cardiovasculares relevantes, por vezes conduzindo a isquemia do miocárdio ou enfarte⁽¹⁶⁾.

Um agente anti-enxaqueca eficaz que não produzisse vasoconstrição seria um grande avanço. Antagonistas dos recetores do CGRP e anticorpos anti-CGRP, atualmente em desenvolvimento, parecem ser eficazes e sem efeitos vasoconstritores notáveis. Antagonistas do recetor de CGRP competem pelos locais de ligação com o CGRP endógeno, como observado na figura 2, reduzindo as suas propriedades vasodilatadoras, enquanto os anticorpos anti-CGRP (como por exemplo AMG 334, TEV-48125 e LY2951742) se ligam ao CGRP e neutralizam os seus efeitos; ambos parecem ser capazes de tratar crises de enxaqueca estabelecidas sem vasoconstrição associada. Os antagonistas do recetor de CGRP (incluindo o *olcegepant* e *telcagepant*), no entanto, não parecem ser mais eficazes do que os triptanos e problemas de hepatotoxicidade têm limitado o seu desenvolvimento clínico^(16,17).

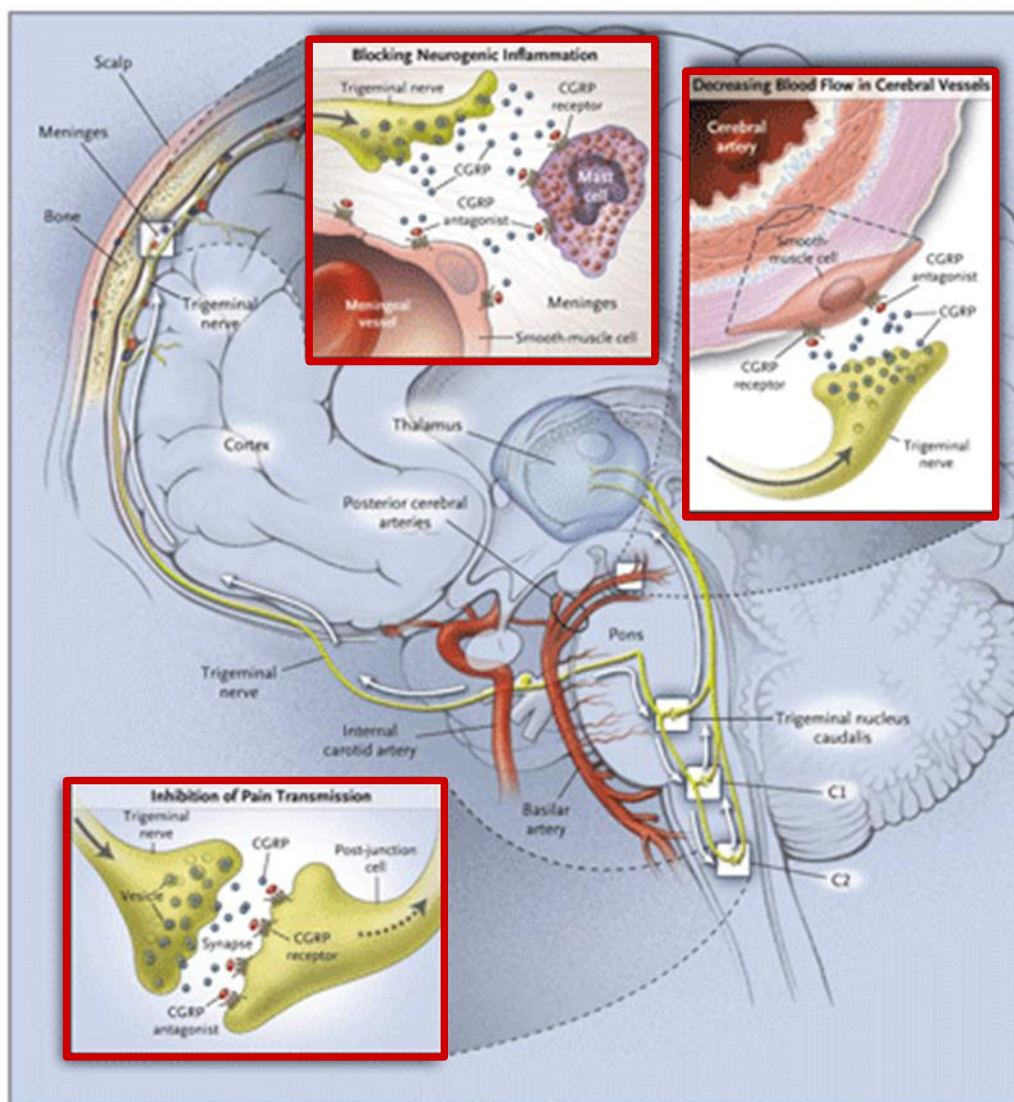


Figura 2: Possíveis locais de ação do BIBN 4096 BS, antagonista não peptídico do recetor do CGRP. A sua ligação em vasos cerebrais principais iria diminuir o fluxo de sangue para o cérebro; em vasos sanguíneos das meninges e mastócitos, iria inibir a inflamação neurogénica e a ligação a recetores nos neurónios de segunda ordem iria inibir a transmissão da dor. Adaptado de NEJM⁽¹⁸⁾.

As opiniões, sobre se a vasoconstrição é a principal razão dos triptanos serem eficazes no tratamento da enxaqueca, são diferentes. Outros mecanismos centrais ou neuronais de ação dos triptanos têm sido sugeridos, incluindo a modulação direta da libertação de neurotransmissores ou outra modulação direta dos neurónios dentro do sistema trigeminal. Os triptanos parecem ter efeitos nos recetores 5-HT_{1F}, que são encontrados nos neurónios trigeminais. Em modelos animais, a ativação dos recetores 5-HT_{1F} pelos triptanos não produz os efeitos vasoconstritores observados com a ativação dos 5-HT_{1B}. Os recetores 5-HT_{1F} são ativados em diferentes graus, pela maioria ou por todos os

triptanos, mas estes dados sugerem que um agonista puro 5-HT_{1F} pode atuar através de mecanismos neuronais diretos. Parece plausível que um agonista seletivo 5-HT_{1F} pode proporcionar uma eficácia sem efeitos colaterais vasoconstritores. Esta nova classe tem sido denominada de "agentes anti-enxaqueca que atuam neuronalmente". Um deles, lasmiditan, foi inserido em ensaios clínicos^(16,17).

9.1. Os recetores 5-HT_{1F}

Os recetores 5-HT_{1F} foram identificados em vários locais do sistema trigeminovascular. Localizam-se em extremidades periféricas e centrais dos neurónios trigeminais sensoriais, e parecem funcionar por meio de hiperpolarização dos terminais nervosos, inibindo assim os impulsos do trigémio⁽¹⁶⁾.

Além disso, estudos mostram que os neurónios do gânglio trigeminal humano que são positivos para os recetores 5-HT_{1B/1D/1F} também são positivos para os recetores de glutamato. Se os recetores 5-HT_{1F} são conhecidos por inibirem a libertação de glutamato, isto proporcionaria um outro mecanismo potencial do alívio da enxaqueca, inibindo a ativação trigeminovascular e a sensibilização central⁽¹⁶⁾.

Os recetores 5-HT_{1F} também estão presentes no córtex e no cerebelo. Os efeitos de fármacos em um ou ambos os locais podem ser responsáveis por alguns dos efeitos laterais proeminentes no SNC que são observados com o lasmiditan. Estes efeitos secundários são consistentes com a entrada do fármaco para o SNC e de um local de ação central, bem como periférico, do lasmiditan⁽¹⁶⁾.

9.1.1. Potencial uso do Lasmiditan

Estudos revelaram afinidades de ligação muito mais baixas do lasmiditan aos recetores 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D}, sendo valores muito mais baixos do que muitos dos triptanos. Por outro lado, mostrou afinidade marcada e especificidade para o recetor 5-HT_{1F}. O lasmiditan também demonstrou afinidade de ligação não significativa a uma série de outros recetores do SNC, canais iónicos e outros locais de ligação, confirmando a sua especificidade⁽¹⁶⁾.

Num modelo da veia safena de um coelho, o lasmiditan não mostrou nenhuma evidência de vasoconstrição, enquanto doses comparáveis de sumatriptano produziram 50% da contração máxima dos vasos. Diferentes modelos animais *in vivo* de enxaqueca, demonstraram que o lasmiditan bloqueia eficazmente o extravasamento plasmático na dura-máter e inibe a expressão de c-Fos no TNC. Assim, as crises de enxaqueca podem ser tratadas com um fármaco que não tem capacidade vasoconstritora^(15,16).

Uma questão persistente sobre os triptanos tem sido o grau em que eles atravessam a barreira hemato-encefálica e se a atividade central é necessária para produzir efeitos terapêuticos. Mais informações agora sugerem que os triptanos penetram fracamente o SNC, apoiando a visão de que os benefícios clínicos relevantes são predominantemente devido a efeitos periféricos, em vez de centrais. Isto significa que a capacidade dos triptanos se ligarem ao recetor central 5-HT_{1F} *in vitro* pode ser enganadora no que diz respeito aos seus efeitos clínicos, podendo em alternativa ser maioritariamente periférica. Se a ativação destes recetores centrais é um importante mecanismo terapêutico, bem como a facilidade da passagem dos agentes em estudo através da barreira hemato-encefálica, é especialmente relevante. Uma vasta gama de evidências pré-clínicas e clínicas suporta a visão de que o lasmiditan tem boa penetração central⁽¹⁶⁾.

Um estudo clínico demonstrou a eficácia do composto não vasoconstritor, lasmiditan, no tratamento da enxaqueca, sendo amplamente confirmada a potencial utilidade clínica dos compostos não-vasoconstritores no tratamento da enxaqueca^(16,17).

Com base neste estudo, o lasmiditan demonstrou um benefício aproximadamente comparável ao dos triptanos, mas com uma maior taxa de recidivas no período de 24 horas. Os efeitos adversos emergentes do tratamento, incluindo tonturas, parestesias, fadiga e vertigens, foram observados no grupo de tratamento e aumentaram com doses de lasmiditan crescentes. Sintomas vestibulares e no SNC foram relatados mais frequentemente. Embora seja necessária mais investigação, parece provável que os efeitos adversos no SNC possam limitar a aceitabilidade clínica do lasmiditan^(16,17).

Os mecanismos de ação propostos podem incluir a inibição do extravasamento de proteínas, o bloqueio da ativação secundária de neurónios trigeminais e/ou inibição da libertação de neuropeptídeos, possivelmente incluindo glutamato. A ativação dos recetores cerebelares 5-HT_{1F} pode explicar alguns dos efeitos adversos relatados^(16,17).

Os autores deste estudo concluíram que o lasmiditan é eficaz na gestão abortiva de um ataque de enxaqueca de moderado-grave, na dose recomendada de 100 mg. O estudo foi incapaz de determinar em que medida os eventos adversos emergentes do tratamento podem limitar o uso clínico, tal como a aparente elevada taxa de recorrência em 24 horas⁽¹⁶⁾.

O desenvolvimento da nova classe de fármacos anti-enxaqueca que atuam neuronalmente abortando a enxaqueca, parece fornecer uma prova adicional do conceito de um mecanismo fisiopatológico da enxaqueca neuronal, e provavelmente central, clarificando melhor que um mecanismo principalmente vascular para a enxaqueca é improvável⁽¹⁶⁾.

10. CONCLUSÃO

Como discutido ao longo deste trabalho, concluímos que as opções de tratamento atuais para ataques agudos de enxaqueca incluem analgésicos, simples ou combinados, e tratamentos específicos com triptanos.

Devido às limitações dos fármacos atualmente disponíveis, há uma necessidade de procura de tratamentos adicionais e alternativos.

Os triptanos, fármacos existentes há duas décadas e largamente utilizados, apesar de serem eficazes, nem todos os doentes podem beneficiar deste tratamento e, como tal, são necessários fármacos com um mecanismo de ação diferente. Pelas suas propriedades vasoconstritoras, são contra-indicados em doentes que tenham problemas vasculares, tais como doença cardíaca coronária, isquémia, acidentes vasculares cerebrais e hipertensão. Para estes doentes, é necessário um fármaco eficaz mas livre de propriedades vasoconstritoras.

Estas terapias foram desenvolvidas com o objetivo de bloquear a transmissão da dor, inibindo a inflamação e provocando vasoconstrição. Na altura do seu desenvolvimento, era desconhecido o papel da DCA, bem como da sensibilização central, na fisiopatologia da enxaqueca.

Com o conhecimento mais aprofundado da fisiopatologia da enxaqueca, novos fármacos, com diferentes mecanismos de ação, têm sido estudados. Os resultados obtidos em diversos estudos, têm demonstrado eficácia no tratamento e profilaxia da enxaqueca. Contudo, muitos destes fármacos têm revelado alguns efeitos adversos que poderão limitar a sua aceitação clínica.

Apesar de serem necessários mais estudos, não restam dúvidas que novos fármacos se têm revelado potencialmente eficazes, podendo vir a ser integrados num futuro tratamento agudo e profilático da enxaqueca, com mecanismos de ação diferentes do atualmente usado.

II. BIBLIOGRAFIA

- (1) International Classification of Headache Disorders (ICHD- 3 beta- 2013).
- (2) KNIGHT, Y. - Brainstem Modulation of Caudal Trigeminal Nucleus: A Model for Understanding Migraine Biology and Future Drug Targets. *Headache Currents*. Vol.2. No. 5 (2005) 108-118.
- (3) GOADSBY, PJ. - Migraine Pathophysiology. *Headache*. Vol. 45. Suppl. 1 (2005)14-24.
- (4) HAERTER K, AYATA C, MOSKOWITZ MA. Cortical Spreading Depression: A Model For Understanding Migraine Biology And Future Drug Targets. *Headache Currents*. Vol.2. No. 5 (2005) 97-103.
- (5) ROBBINS, M; GROSBERG, BM; LIPTON, R. - Headache. *Neurology in Practice* (2013).
- (6) SILBERSTEIN, SD. - Tonabersat, a novel gap-junction modulator for the prevention of migraine. *Cephalalgia*. Vol. 29. Suppl. 2 (2009) 28-35.
- (7) SILBERSTEIN, SD.; SCHOENEN, J.; GÖBEL, H. *et al*, - Tonabersat, a gap-junction modulator: efficacy and safety in two randomized, placebo-controlled, dose-ranging studies of acute migraine. *Cephalalgia*. Vol. 29, Suppl. 2 (2009) 17-27.
- (8) CARVALHO, DS. - O Uso Do Topiramato Na Enxaqueca. Vol. 70. No. 4 (2013) 144-149.
- (9) CAMPESATTO, EA.; MARQUES, CEBS. - The Use Of Gabapentin In The Treatment Of Neuropatic Pain And Of The Topiramate In Migraine. *Revista Saúde e Desenvolvimento*. Vol. 1.No.1 (2012).
- (10) CHAN, K.; VANDENBRINK, AM. - Glutamate Recetor Antagonists in the Management of Migraine. *Drugs*. Vol. 74 (2014) 1165-1176.
- (11) DURHAM, PL.- *NEJM*. Vol. 350 (2004) 1073-1075,
- (12) Princípios europeus da abordagem das cefaleias comuns nos cuidados de saúde primários. Sociedade Portuguesa de cefaleias (2010).
- (13) SAXENA, PR.; Tfelt-Hansen, P. - Success and failure of triptans. *J Headache Pain*. No. 2 (2001) 3-11.

(14) GOADSBY, PJ.; LIPTONAND, RB.; FERRARI, MD. - Migraine-Current Understanding and Treatment. NEJM. Vol. 346 (2002) 257-270.

(15) BURSTEIN, R.; GOOR-ARYEH, I.; JAKUBOWSKI, M. - Migraine, Sensitization of Trigeminovascular Neurons, and Triptan Therapy. Headache Currents. Vol.I. No. 2 (2004) 25-32.

(16) RIZZOLI, PB. - Emerging therapeutic options for acute migraine: focus on the potential of lasmiditan. Neuropsychiatric Disease and Treatment. No. 10 (2014) 547-552.

(17) TFELT-HANSEN, PC.; OLESEN, J. - The 5-HT_{1F} recetor agonist lasmiditan as a potential treatment of migraine attacks: a review of two placebo-controlled phase II trials, J Headache Pain. No. 13 (2012) 271-275.

(18) DURHAM, PL. - CGRP-Recetor Antagonists- A Fresh Approach to Migraine Therapy?.NEJM. Vol. 350, (2004) 1073-1075.