

Melatonina, aminoácidos e a fisiopatologia da enxaqueca: a ponta ou o fragmento do iceberg?

Melatonin, aminoacids and migraine pathophysiology: the tip or a fragment of the iceberg?

Mario Fernando Prieto Peres

Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein

RESUMO

O estudo das cefaléias vem se expandindo em diversas direções nas últimas décadas. O conhecimento da fisiopatologia da enxaqueca avançou bastante, recentemente. Desde a teoria vascular das cefaléias até a integração dos sistemas cérvico-trigêmino-vascular e o mecanismo de sensitização central, muitos aspectos foram levantados e hoje são melhor entendidos. Os recentes achados da importância da melatonina na fisiopatologia das cefaléias e também a implicação dos aminoácidos excitatórios, em especial o glutamato, abriram novas avenidas na pesquisa das causas da enxaqueca.

PALAVRAS-CHAVE

Enxaqueca, melatonina, glutamato, fisiopatologia.

ABSTRACT

Scientific knowledge in the field of headaches has grown significantly in recent years. Understanding of the pathophysiology of migraine has made important advances in several lines of research. From vascular theory to the cervico-trigemino-vascular concept and the central sensitization mechanism, several aspects have been investigated and are now better understood. Recent findings regarding the role of melatonin in headache disorders and the implication of excitatory aminoacids, and glutamate in particular, have opened new avenues for migraine research.

KEY WORDS

Migraine, melatonin, glutamate, patophysiology.

UM BREVE HISTÓRICO

O estudo das cefaléias vem se expandindo em diversas direções nas últimas décadas. O conhecimento da fisiopatologia da enxaqueca avançou bastante recentemente. A primeira teoria descrita foi a do componente vascular das

cefaléias, descrita por Graham e Wolff,¹ inicialmente em 1938, e melhor detalhada nas décadas subseqüentes. Na década de 70, Federigo Sicuteri² levantou a importância da serotonina nas cefaléias, hipótese que se mantém viva até hoje.

Em 1984, Moskowitz³ concebeu a teoria trigêmino-vascular, integrando o neurônio ao vaso, ressaltando a influência de neurotransmissores e neuropeptídeos na deflagração do processo, como a bradicinina, a substância P, o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), neuropeptídeo Y, que ganharam recentemente importantes aliados como o óxido nítrico e os aminoácidos excitatórios. Goadsby⁴ ampliou a discussão acrescentando também a influência das estruturas cervicais nos mecanismos geradores da dor, descrevendo o complexo cérvico-trigêmino-vascular.

Com a descrição do professor Aristides Leão, um brasileiro de destaque na área da fisiopatologia das cefaléias, que relatou a depressão alastrante cortical, ou depressão alastrante de Leão,⁵ pôde-se relacionar o fenômeno clínico da aura da enxaqueca com tal mecanismo, que, mais recentemente, pôde ser observado em estudos de neuroimagem funcional⁶ no ser humano.

Através das ferramentas de neurofisiologia, sedimentou-se a importância da hiperexcitabilidade cortical, que explica a fotofobia, fonofobia, osmofobia presentes na enxaqueca. Dando um passo adiante, a teoria de que a irritabilidade do humor tão presente nos períodos críticos e intercríticos da enxaqueca seria também resultado de uma hiperexcitabilidade cortical mesolímbica.⁷

Com a avalanche de descobertas de mutações e polimorfismos relacionados à enxaqueca, o componente genético contribuiu para o entendimento da hiperexcitabili-

dade cortical e da aura e abre a perspectiva de ser a enxaqueca uma doença de canais iônicos, assim chamada canalopatia.⁸ No entanto, outros sistemas também são sugeridos como importantes na fisiopatologia da enxaqueca através dos estudos genéticos. Stephen Peroutka levantou o importante papel da dopamina na enxaqueca, estrada que vem sendo explorada cada vez mais em estudos na área das cefaléias.⁹ O sistema adrenérgico também vem sendo estudado por alguns grupos de pesquisa.¹⁰

Nos últimos anos, o processo de sensitização central que foi introduzido na área das cefaléias por Rami Burstein vem sendo considerado de extrema relevância, elucidando o fenômeno de alodínia, presente na crise de enxaqueca.¹¹ É tido como fator importante de falha na resposta terapêutica aos triptanos quando estes medicamentos são usados numa fase da crise em que a alodínia já esteja instalada. A hiperalgesia à digitopressão, os pontos dolorosos presentes em pacientes com enxaqueca são também considerados como um tipo de alodínia, a alodínia de pressão, que se reflete no diagnóstico de fibromialgia que ocorre em determinados pacientes com enxaqueca crônica.¹²

Já no campo teórico, a formulação idealizada por William Young concebendo o conceito dos módulos em cefaléias foi de grande avanço para o entendimento das cefaléias. Publicado em 2001,¹³ a teoria modular das cefaléias materializa aquela idéia que já habitava os conceitos de muitos que trabalham com dor de cabeça, explicando com muito mais sentido as transições e atipias que ocorrem nas cefaléias primárias, como, por exemplo, as síndromes cluster-tic e cph-tic, ou a cefaléia em salvas com aura, e a enxaqueca com fenômenos autonômicos.

Outros pontos que não podem ser esquecidos são o possível papel da substância periaquedutal cinzenta e do óxido nítrico nos mecanismos causais das cefaléias.

Nosso grupo de pesquisa vem explorando alguns aspectos da fisiopatologia da enxaqueca. Em 2001 levantamos o possível envolvimento do hipotálamo na enxaqueca crônica,¹⁴ o que despertou secundariamente interesse pelo fascinante papel da melatonina como mecanismo fisiopatológico nas cefaléias. A importância dos aminoácidos excitatórios e inibitórios, em especial o glutamato,¹⁵ é outro desmembramento da linha de pesquisa em fisiopatologia. Detalharemos estes mecanismos a seguir.

MELATONINA E AS CEFALÉIAS

A interação entre melatonina e cefaléias é ampla e complexa. Algumas cefaléias apresentam nítida ritmicidade

circadiana como a cefaléia hipócnica e a cefaléia em salvas, outras com variação circanual, a cefaléia em salvas e a enxaqueca cíclica, e, por último, a enxaqueca menstrual com ritmicidade mensal.

Muitos efeitos biológicos da melatonina a caracterizam como uma potencial candidata a fisiopatologia e tratamento da enxaqueca. Seus efeitos são de potencializar o GABA, inibir o glutamato, varrer óxido nítrico, modular ação da serotonina, dopamina e analgesia opióide, agir como antiinflamatório, além de ter estrutura molecular semelhante à indometacina, molécula de muito interesse na área das cefaléias.¹⁶ Recentemente, mostramos que a melatonina 3mg foi eficaz na prevenção da enxaqueca.¹⁷

Na enxaqueca, níveis diminuídos de melatonina e alteração na sua curva de secreção foram detectados. Clinicamente, crises podem ocorrer à noite, mudanças de ritmo de sono desencadeiam crises de enxaqueca, pacientes com enxaqueca dormem menos, têm latência de sono maior, e mais despertares noturnos. Estudo em duzentos pacientes com enxaqueca episódica e crônica revelou que pacientes que mudaram seu horário de sono, ou relataram viagens cruzando fusos horários, relataram piora das crises. Foi relatada em pacientes com enxaqueca crônica alteração dos níveis de melatonina com avanço do seu pico, níveis menores em insônia, apontando para uma disfunção cronobiológica.¹⁴

Na cefaléia em salvas, há importância da melatonina e ritmicidade bem estabelecida. Um estudo duplo-cego controlado placebo mostra que a melatonina é superior ao placebo em cefaléia em salvas episódica e crônica. Os níveis de melatonina encontram-se diminuídos em pacientes com cefaléia em salvas. A relação entre cefaléia em salvas e aumento de temperatura é provavelmente mediada pela alteração da secreção de melatonina.¹⁸

GLUTAMATO, GABA, COMORBIDADES, NEUROMODULADORES

O sistema nervoso central sofre grande influência de aminoácidos. Os aminoácidos são divididos em inibitórios e excitatórios em relação à sua função no cérebro. O maior neurotransmissor excitatório no cérebro é o glutamato e o de maior importância inibitória é o ácido gama-aminobutírico (GABA). Ambos ativam receptores ionotrópicos (GABA-A, ligantes a canais iônicos) e metabotrópicos (GABA-B, G protein-coupled) e são geralmente associados a comunicação neural.

São identificados atualmente 16 subunidades de receptores de glutamato ionotrópicos e 8 metabotrópicos, assim como 21 ionotrópicos e 2 metabotrópicos de GABA. Os receptores de glutamato ionotrópicos são

NMDA (NR1, NR2A-D, NR3), AMPA (GluR1-4), e cainato (GluR5-7, KA1,2), e os metabotrópicos são classificados em grupo 1 (mGlu1,5) grupo 2 (mGlu2,3) e grupo 3 (mGlu4,6,7,8).

O glutamato vem sendo responsabilizado e tido como crucial no desenvolvimento da sensibilização central na fisiopatologia da cefaléia. Mostramos em estudo recente que os níveis de glutamato no líquido cefalorraquidiano de pacientes com enxaqueca crônica estava aumentado comparado a controles e ainda mais aumentados naqueles com comorbidade com fibromialgia.¹⁵ A fibromialgia consiste em um processo de sensibilização central caracterizada pela alodínia de pressão presente nos pontos dolorosos característicos da síndrome.¹⁹

Na comorbidade psiquiátrica levanta-se o papel do GABA em condições como depressão e ansiedade (especialmente GABA B) e também em insônia, situações frequentemente associadas à enxaqueca. Podem ser o glutamato e o GABA alvos terapêuticos a serem atingidos na descoberta de novas moléculas, assim como tratamentos que possam interferir na transmissão glutamatérgica possam ser candidatos para profilaxia da enxaqueca e fibromialgia, como os neuromoduladores.

DERRETENDO O ICEBERG

Alguns questionamentos ainda ficam latentes naqueles que se interessam pelo estudo das cefaléias, pois as várias teorias, sistemas e mecanismos propostos até hoje não foram integrados, levando à impressão de que, do imenso iceberg da fisiopatologia da enxaqueca, talvez só estejamos enxergando a sua ponta ou um pequeno fragmento.

Como entender o papel de cada um dos aspectos levantados à luz de uma visão mais abrangente? Como levar o conhecimento adquirido em ratos de laboratório para o consultório e, ainda mais, para a melhora da qualidade de vida dos pacientes? Vamos voltar à pergunta mais básica que é: por que um ser vivo (humano) tem dor?

É importante entendermos o sistema de dor como um mecanismo de defesa do organismo, essencial para sua sobrevivência. Os seres vivos não teriam evoluído ao longo dos milênios tendo desenvolvido um sistema analgesia/dor que não tivesse uma importância biológica definitiva. É paradoxal, pois a dor existe para proteger o indivíduo, mas acaba lhe causando o sofrimento.

É fundamental que este conceito chegue aos nossos pacientes, aos sofredores de dor de cabeça, pois pode ser uma das chaves para o processo de enfrentamento da dor pelo doente. Sabemos que os pacientes quando estão numa crise se encontram frequentemente em estado de

desespero, angústia, ansiedade e perdem a perspectiva de que a vida pode ser vivida sem dor, não conseguem desmembrar a sensação dor de sofrimento. É necessário que o paciente tenha a consciência de que a dor é apenas uma sinalização, de que algo deve ser mudado, dentro ou fora do organismo, no seu meio interno ou no ambiente. A dor tem então uma função importante na readaptação do indivíduo ao seu meio ambiente, e por isso a melatonina, que é possivelmente a responsável pela sinalização desta adaptação, pode ser tão importante na fisiopatologia das cefaléias.

Por que então o fator genético, hiperexcitabilidade cortical, depressão alastrante, neurotransmissores e peptídeos, sensibilização central e outros tantos? O produto final dor de cabeça é uma consequência da susceptibilidade individual e sua interação com fatores desencadeantes. Encarar cada um dos mecanismos desembocando em uma via final, a crise de enxaqueca, com uma perspectiva existencial alinhada a fundamentos evolutivos, faz mais sentido para todos nós.

REFERENCIAS

1. Graham JR, Wolff HG. Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate. *Arch Neurol Psychiatry* 1938; 39:737-763.
2. Sicuteri F. Hypothesis: migraine, a central biochemical dysnociception. *Headache* 1976;16(4):145-59.
3. Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain. *Ann Neurol* 1984;16(2):157-68.
4. Bartsch T, Goadsby PJ. The trigeminocervical complex and migraine: current concepts and synthesis. *Curr Pain Headache Rep* 2003; 7(5):371-6.
5. Leao AA. The slow voltage variation of cortical spreading depression of activity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1951;3(3):315-21.
6. Sanchez del Rio M, Alvarez Linera J. Functional neuroimaging of headaches. *Lancet Neurol* 2004;3(11):645-51.
7. Ambrosini A, de Noordhout AM, Sandor PS, Schoenen J. Electrophysiological studies in migraine: a comprehensive review of their interest and limitations. *Cephalalgia* 2003;23 Suppl 1:13-31.
8. Carrera P, Stenirri S, Ferrari M, Battistini S. Familial hemiplegic migraine: a ion channel disorder. *Brain Res Bull* 2001;56(3-4):239-41.
9. Peroutka SJ. Dopamine and migraine. *Neurology* 1997; 49(3):650-6.
10. Peroutka SJ. Migraine: a chronic sympathetic nervous system disorder. *Headache* 2004 ;44(1):53-64.
11. Burstein R. Deconstructing migraine headache into peripheral and central sensitization. *Pain* 2001;89(2-3):107-10.
12. Peres MF. Fibromyalgia, fatigue, and headache disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2003;3(2):97-103.

13. Young WB, Peres MF, Rozen TD. Modular headache theory. *Cephalalgia* 2001;21(8):842-9.
14. Peres MF, Sanchez del Rio M, Seabra ML, Tufik S, Abucham J, Cipolla-Neto J, et al. Hypothalamic involvement in chronic migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71(6):747-51.
15. Peres MF, Zukerman E, Senne Soares CA, Alonso EO, Santos BF, Faulhaber MH. Cerebrospinal fluid glutamate levels in chronic migraine. *Cephalalgia* 2004;24(9):735-9.
16. Peres MF, Stiles MA, Oshinsky M, Rozen TD. Remitting form of hemicrania continua with seasonal pattern. *Headache* 2001;41(6):592-4.
17. Peres MF, Zukerman E, da Cunha FT, Moreira FR, Cipolla-Neto J. Melatonin, 3 mg, is effective for migraine prevention. *Neurology* 2004;63(4):757.
18. Peres MF, Seabra ML, Zukerman E, Tufik S. Cluster headache and melatonin. *Lancet*. 2000;355(9198):147.
19. Peres MF, Young WB, Kaup AO, Zukerman E, Silberstein SD. Fibromyalgia is common in patients with transformed migraine. *Neurology*. 2001;57(7):1326-8.

Endereço para correspondência
Dr. Mario Fernando Pietro Peres
Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein
Av Albert Einstein, 627/701 – 2SS- IEP
05651-901 – São Paulo SP