

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



Enxaqueca e Disfunção Microcirculatória

Inês Alexandra Begucho Sousa

Monografia orientada pelo Professor Doutor Henrique Nuno Nazaré e Silva, Professor Auxiliar.

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2022

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



Enxaqueca e Disfunção Microcirculatória

Inês Alexandra Begucho Sousa

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentado à
Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pelo Professor Doutor Henrique Nuno Nazaré e Silva, Professor
Auxiliar.

2022

Resumo

Uma das cefaleias primárias mais comuns e com grande impacto na vida dos doentes é a enxaqueca. É uma doença crónica caracterizada por múltiplos sintomas que incluem cefaleias, náuseas, hipersensibilidade a estímulos como luz e som e, em alguns casos, aura está presente. A etiologia é multifatorial, sendo necessário a ativação e sensibilização do sistema trigeminal. Inclui neuroinflamação, depressão alastrante cortical, que é causa mais provável para o desenvolvimento de aura, fatores hormonais e genéticos. Existem também variantes monogénicas raras, como o caso da enxaqueca hemiplégica familiar. A gestão farmacológica desta doença inclui anti-inflamatórios não esteroides para episódios ligeiros e triptanos para episódios moderados a graves. Para tratamento preventivo incluem-se fármacos que pertencem às classes dos antiepiléticos, bloqueadores beta, antidepressivos e anticorpos monoclonais que têm como alvo o péptido relacionado com o gene da calcitonina ou o seu recetor, sendo estes últimos as opções mais recentes. Apesar da investigação sobre a fisiopatologia da enxaqueca, não existe atualmente nenhuma teoria completamente definida. Um dos mecanismos fisiopatológicos da enxaqueca pode ser a disfunção microcirculatória, tendo em conta a existência de diversas doenças caracterizadas por disfunção microvascular que se acompanham por enxaquecas, como é o caso de Arteriopatia Cerebral Autossómica Dominante com Enfartes Subcorticais e Leucoencefalopatia (CADASIL) e Hemiparesia Infantil Hereditária com Tortuosidade Arteriolar Retiniana e Encefalopatia (HIHRATL). A enxaqueca pode acompanhar-se de diversas alterações morfológicas e funcionais, nomeadamente hipoperfusão no córtex cerebral durante períodos de aura prolongada, ou uma maior pulsatilidade dos vasos intracranianos da dura-máter. Esta última, conduz ao estímulo mecânico dos nociceptores que inervam a vasculatura daquela estrutura, o que sugere a lateralização do fluxo sanguíneo, durante o período entre episódios de enxaqueca.

Palavras Chaves: Enxaqueca, Fisiopatologia, Vasculatura, Disfunção Microcirculatória

Abstract

Migraine is one of the most common primary headaches and has the greatest impact on patients' lives. It is a chronic condition characterized by multiple symptoms including headache, nausea, hypersensitivity to stimuli such as light and sound, and in some cases aura is present. The etiology is multifactorial, with activation and sensitization of the trigeminal system being essential. It includes neuroinflammation, cortical spreading depression, which is a more likely cause for the development of aura, hormonal and genetic factors. There are also rare monogenic variants, such as familial hemiplegic migraine. Pharmacological management of this condition includes nonsteroidal anti-inflammatory drugs for mild episodes and triptans for moderate to severe episodes. Preventive treatment includes drugs belonging to the classes of antiepileptic drugs, beta blockers, antidepressants, and monoclonal antibodies targeting CGRP or its receptor, the later ones being the most recent options. Despite research into the pathophysiology of migraine today, there is presently no completely defined theory. One of the etiological factors may be microcirculatory dysfunction due to the existence of several diseases characterized by microvascular dysfunction that have in common the symptom of migraine headaches, such as Autosomal Dominant Cerebral Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) or Hereditary Infantile Hemiparesis with Retinal Arteriolar Tortuosity and Encephalopathy (HIHRATL). Another cause is the various morphological and functional changes that migraine patients exhibit such as hypoperfusion in the cerebral cortex during periods of prolonged aura, or increased pulsatility of the intracranial vessels of the dura, which leads to mechanical stimulation of the nociceptors innervating the vasculature of this structure, or asymmetric pulsations of blood and asynchronous blood supply from the right and left side of the face in migraine patients, which suggests lateralization of blood flow, during the period between migraine episodes.

Keywords: Migraine, Pathophysiology, Vasculature, Microcirculatory Dysfunction

Agradecimentos

Quero agradecer a todos os que contribuíram com apoio e amizade para o desenvolvimento desta monografia.

Um agradecimento especial à minha família por me ajudar a ser melhor todos os dias, em especial à minha mãe e à minha avó Maria por toda a compreensão, paciência, tempo e carinho incondicional que me dedicaram.

Aos meus amigos que fui sortuda de conhecer neste percurso, Eva, Isabel, Luis, Mariana, Pedro e à minha prima Lara um agradecimento especial por todo o apoio dado.

Ao Professor Doutor Henrique Silva, os meus agradecimentos por toda a receptividade, dedicação, e tempo disponibilizado, como também conselhos e observações dadas ao longo da elaboração desta monografia.

Índice

Resumo.....	3
Abstract	4
Agradecimentos.....	5
Lista de abreviaturas.....	8
1. Introdução	10
2. Objetivos	11
3. Metodologia	12
4. Classificação e diagnóstico da Enxaqueca.....	13
4.1 Enxaqueca sem aura	13
4.2 Enxaqueca com Aura.....	13
4.3. Enxaqueca Menstrual	18
4.4 Enxaqueca crónica.....	18
5. Fisiopatologia da Enxaqueca	19
5.1 Vias da dor no Complexo Trigeminovascular	19
5.2 Neuroinflamação.....	21
5.3 Canais de potencial recetor transitório.....	23
5.4 Neuropeptídeos- Péptido relacionado com o gene da calcitonina (CGRP), Substância P e Neurocinina 1	24
5.5 Depressão alastrante cortical.....	25
5.6 Enxaqueca crónica	28
5.7 Influência Hormonal	30
5.8 Genética	32
6.Tratamento	33
6.1 Tratamento Agudo.....	33
6.1.1Anti-inflamatórios Não Esteroides e Paracetamol	33
6.1.2 Triptanos	34
6.1.3 Ergotamina.....	35
6.1.4 Gepants	35
6.1.5 Ditans	36
6.2 Tratamento Preventivo	37
6.2.1 Antiepiléticos	37
6.2.2 Bloqueadores Beta	38
6.2.3 Antagonistas dos Recetores de Cálcio	39
6.2.4 Antidepressivos.....	39

6.2.5 Anticorpos para o Péptido Relacionado com o Gene da Calcitonina (CGRP).....	40
6.2.6 Outras opções de tratamento	41
6.2.7 Tratamento da enxaqueca com aura.....	42
7.1 Alterações correlacionadas com outras doenças	45
7.1.1 Arteriopatia cerebral autossómica dominante com enfartes subcorticais e leucoencefalopatia (CADASIL).....	45
7.1.2. Hemiparesia Infantil Hereditária com Tortuosidade Arteriolar Retiniana e Encefalopatia (HIHRATL)	46
7.1.3 Vasculopatia Retiniana com Leucoencefalopatia (RCLV).....	46
7.1.4 Acidente vascular cerebral	47
7.1.5 Glaucoma	47
7.2. Alterações Morfológicas e Funcionais	48
7.2.1 Alterações da microcirculação cerebral	48
7.2.2 Alterações da microcirculação oculares.....	49
7.2.3 Alterações de microcirculação cutânea.....	50
7.2.4 Alterações de microcirculação coronária.....	53
8. Conclusão	54
Bibliografia.....	55

Lista de abreviaturas

AINEs - Anti-Inflamatórios Não Esteroides

AVC - Acidente Vascular Cerebral

BtA - Toxina Botulínica do Tipo A

BHE - Barreira Hematoencefálica

CADASIL - Arteriopatia cerebral autossômica dominante com enfartes subcorticais e leucoencefalopatia

CEM - Cefaleias por Excesso de Medicação

CTC - Complexo Trigeminocervical

DAC - Depressão Alastrante Cortical

DCPV - Doenças Cerebrovasculares de Pequenos Vasos

EA - Enxaqueca com Aura

EHF - Enxaqueca Hemiplégica Familiar

ESA - Enxaqueca sem Aura

e-TNS - Estimulação Externa do Nervo Trigémio

ET-1 - Péptido Endotelina-1

CGRP - Péptido Relacionado com o Gene da Calcitonina

HIHRATL - Hemiparesia Infantil Hereditária com Tortuosidade Arteriolar Retiniana e Encefalopatia

ICHD - Classificação Internacional de Cefaleias

MMP - Metaloproteinase de matriz

NKA - Neurocinina A

NMDA - N-Metil-D-Aspartato

NO - Óxido nítrico

NTE - Núcleo Trigeminal Espinhal

PACAP - Polipéptido Ativador de Adenilato Ciclase da Hipófise

PAG - Substância Cinzenta Periaquedutal

PiCO₂ - Pressão Parcial de CO₂ Inspirada

PiO₂ - Pressão Parcial de Oxigénio Inspirada

Po - Núcleo Talâmico Ventral Posterior

RNA - Ácido ribonucleico

RCLV - Vasculopatia Retiniana com Leucoencefalopatia

RVM - Núcleo Ventromedial da Medula Espinhal

RFC - Reserva de Fluxo Coronário

SNC - Sistema Nervoso Central

SSRI - Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina

s-TMS - Estimulação Magnética Transcraniana de Impulso Único

TRP - Canal de Potencial Recetor Transitório

TRPV1 - Canal de Potencial Transitório Vanilóide 1

TRPA1- Canal de Potencial Transitórios Aquirina 1

VARS - *Visual Aura Rating Scale*

VIP - Péptido Intestinal Vasoativo

VPM - Núcleo Talâmico Ventroposteriomedial

1. Introdução

As cefaleias estão entre as perturbações mais comuns do sistema nervoso. Para além de comuns, estimando-se que mais de metade da população adulta tenha tido, pelo menos, uma cefaleia no ano anterior, provocam um grande impacto na qualidade de vida dos doentes, sobretudo quando recorrentes (1). No estudo *Global Burden of Disease Study* de 2019, as cefaleias foram consideradas a 15ª maior causa de perda de anos por incapacidade, a nível mundial, sendo a segunda e quinta razão na faixa, etária 10-24 anos e 24-49 anos respetivamente (2).

Uma das cefaleias primárias mais comuns e com maior impacto na vida dos doentes é a enxaqueca. Normalmente, começa durante a puberdade e afeta principalmente pessoas entre os 35 aos 45 anos, sendo mais comum em mulheres, numa razão de 2:1, possivelmente por influência hormonal (1). Um estudo de epidemiologia da enxaqueca, realizado nos EUA, indica que 17,4% das mulheres e 5,7% dos homens apresentavam enxaqueca episódica enquanto 0,91% da população apresentava critérios para diagnóstico de enxaqueca crónica, mais precisamente 1,29% mulheres e 0,48% homens (3,4). Neste mesmo estudo também se verificou, antes da puberdade, a enxaqueca é mais comum nos rapazes do que nas raparigas, mas após a puberdade, a prevalência desta patologia aumenta muito mais rapidamente nas mulheres. A nível europeu, os dados epidemiológicos são semelhantes com 13,7% da população a apresentar enxaquecas, em que 16,6% são mulheres e 7,5% são homens (5).

Na enxaqueca crónica, a nível global, a prevalência estima-se ser entre 1,4% a 2,2%. Dos doentes com enxaqueca episódica, 2,5% a 3% desenvolvem enxaqueca crónica num espaço de um ano. A prevalência na adolescência é de 0,76%, sendo superior nas raparigas. Depois ocorre um aumento gradual com o aumento da idade em ambos os sexos (3).

A fisiopatologia da enxaqueca é multifatorial, não está completamente definida. Existem alguns dados em que lesões microvasculares podem ter implicação no mecanismo da enxaqueca. Como é o caso da presença de micro- hemorragias cerebrais, característica de doença microcirculatória, resultante da disrupção da camada endotelial dos pequenos vasos. Normalmente são encontradas em doentes mais idosos com enxaquecas. O que pode sugerir que a disfunção microcirculatória é uma área interessante da patologia da enxaqueca a estudar (6).

2. Objetivos

Os objetivos gerais desta monografia foram os seguintes:

1. Caracterizar a enxaqueca do ponto de vista clínico (diagnóstico, fisiopatologia e tratamento);
2. Examinar a literatura científica sobre a disfunção microcirculatória presente em outras doenças e procurar correlação com a enxaqueca;
3. Examinar a literatura científica acerca de alterações morfológicas e funcionais da microcirculação presente nos doentes com enxaqueca e avaliar os seus impactos fisiológicos.

3. Metodologia

Para a realização da presente monografia, realizou-se uma revisão da literatura publicada. Foram utilizadas bases de dados online, como a Pubmed e o motor de busca *Google Scholar*. Foram pesquisados artigos científicos, utilizando como palavras-chave: “migraine diagnosis”; “migraine pathophysiology”; “migraine treatment”; "migraine microcirculation". Não foram feitas restrições nas datas das publicações. Contudo, foi dada prioridade a publicações mais recentes, dos últimos dez anos. Para a realização de esquemas de imagens, foi usado o website *Biorender*. Para a organização de referências bibliográficas, foi utilizado o software *Mendeley*.

4. Classificação e diagnóstico da Enxaqueca

Uma vez que a enxaqueca não apresenta marcadores biológicos, o seu diagnóstico é feito maioritariamente através de avaliação da história clínica do doente (7). A enxaqueca apresenta dois principais subtipos clínicos - a enxaqueca sem aura (ESA) e a enxaquecas com aura (EA).

4.1 Enxaqueca sem aura

A enxaqueca sem aura é tipicamente caracterizada por episódios de cefaleias com duração de 4-72 horas e tem pelo menos duas das quatro características seguintes: localização unilateral; pulsatilidade; intensidade moderada a grave; agravamento com a atividade física. As cefaleias são frequentemente acompanhadas frequentemente por náuseas e/ou vômitos, fotofobia e fonofobia.

Alguns destes doentes também podem sofrer de uma fase premonitória que engloba fadiga, dificuldade de concentração, rigidez cervical, sensibilidade à luz e/ou som, náuseas, visão enevoada, bocejo ou palidez. Estes sintomas podem começar horas ou um a dois dias antes do episódio de enxaqueca. Os doentes ainda podem experienciar sintomas de resolução, que abrangem sintomas de fadiga, dificuldade de concentração e rigidez cervical, podendo persistir até 48 horas após o fim da cefaleia.

Para esta patologia ser diagnóstica é obrigatório a existência de pelo menos cinco episódios de enxaqueca sem aura, ao longo da vida da doente (8).

4.2 Enxaqueca com Aura

Na enxaqueca com aura, podem existir episódios recorrentes, unilaterais, reversíveis, de sintomas visuais, sensitivos, motores, sintomas que afetam a fala e/ou linguagem, sintomas ao nível do tronco cerebral (como por exemplo disartria, acufenos, vertigens, hipoacusia, diplopia, ataxia) e sintomas retinianos (8).

Para o diagnóstico das enxaquecas com aura, estão presentes três das seguintes características (8):

- Pelo menos um dos sintomas de aura alastra gradualmente em 5 ou mais minutos;

- Cada sintoma individual de aura dura 5 a 60 minutos
- Pelo menos um dos sintomas da aura é unilateral;
- Pelo menos um sintoma de aura é positivo (comportamento “superimpostos ” anormais que incluem não só movimentos clónicos e movimentos anormais, mas também podem abranger alucinações e delírios paranoicos), como por exemplo, cintilações ou parestesias;
- A aura é acompanhada ou seguida, em 60 minutos, por cefaleia, ocorrendo, tipicamente, antes da mesma.

A classificação de *The International Classification of Headache Disorders* (ICHD-3) descreve alguns subtipos de diferentes de aura. Dentro deste categoria incluem-se a enxaqueca com aura típica, enxaqueca com aura de tronco cerebral, enxaqueca hemiplégica e enxaqueca retiniana (8). A Enxaqueca com aura típica, inclui sintomas visuais e/ou sensitivos, e/ou da fala/linguagem, mas não inclui indícios de fraqueza motora (8).

A enxaqueca com aura do tronco cerebral tem como característica apresentar pelo menos dois dos sintomas com origem no tronco cerebral como disartria, vertigens, acufenos, hipoacusia, diplopia, ataxia não atribuível a défice sensitivo e diminuição do nível de consciência (escala de coma Glasgow igual ou inferior a 13) (8).

Na enxaqueca retiniana, a aura é composta por episódios com perturbações visuais monoculares, como cintilações, escotomas ou amaurose.

A enxaqueca hemiplégica inclui sintomas de fraqueza motora que são totalmente reversíveis (8). Este último subtipo de enxaqueca, pode ser esporádica ou apresentar um papel genético, a enxaqueca hemiplégica familiar (EHF) (8).

Em enxaqueca hemiplégica familiar, verificam-se mutações em genes específicos e podendo verificar a existência de familiares que preenchem os critérios para o diagnóstico desta patologia. Os genes identificados até agora com mutações que causam EHF são os genes *CACNA1A*, *ATP1A2* e *SCN1A*. O gene *CACNA1A* está presente no cromossoma 19 e codifica para um canal de cálcio dependente de voltagem, mais precisamente para a subunidade alfa 1

do canal CaV2. O gene *ATP1A2*, situado no cromossoma 1 e codifica para a bomba Na/K-ATPase e, por fim, o gene *SCN1A*, incluído no cromossoma 2, que codifica para a subunidade alfa do canal de sódio EIEE6. No caso da enxaqueca hemiplégica esporádica é necessário a realização de testes de neuroimagem e outros exames de diagnóstico para descartar outras causas que expliquem os sintomas (8–10).

Dos sintomas de aura os mais comuns são os visuais, ocorrendo em mais de 90% dos doentes com esta patologia, pelo menos em alguns episódios (8).

Os sintomas visuais podem ser muito variáveis, sendo que os elementos mais comuns são flashes de luz cintilante/figuras em forma de estrela, visão desfocada, linhas em ziguezagues, escotoma, fosfenos, luz intermitente, pontos brancos, pontos coloridos/manchas de luz, visão em "túnel" (11).

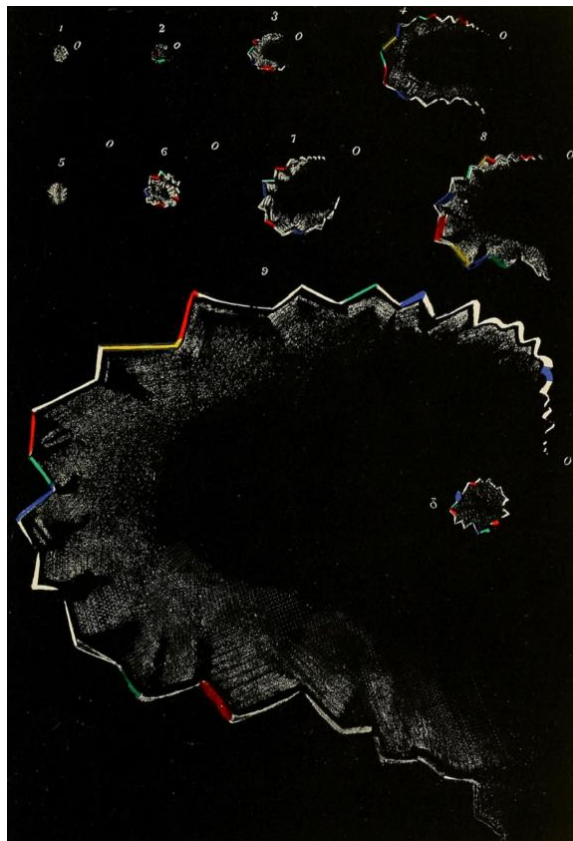


Figura 1- Ilustração da típica expansão gradual da aura visual de enxaqueca, que começa com um “escotoma cintilante”, um pequeno ponto cego com um brilho cintilante, colorido e tipicamente recortado na frente - o espectro de fortificação - que geralmente se expande em forma de C para um lado do campo visual. [Adaptado de (12)]

Quer a aura apresente sintomas visuais ou sensitivos, é caracterizada por uma propagação lenta em que os sintomas se estendem através do campo visual ou área sensitiva afetada, com um regresso gradual à função normal, após a duração usual dos 5-60 minutos da aura. Este tipo de propagação dos sintomas permite ajudar na distinção de outras patologias como acidente vascular cerebral (AVC) isquémico, uma vez que neste caso, os défices neurológicos ocorrem de maneira muito mais súbita (13).

Este processo de propagação também pode, por vezes, ser encontrado em distúrbios de convulsões parciais, mas nas EA acontece mais lentamente, o que também permite uma distinção entre as patologias referidas anteriormente, pois na enxaqueca ocorre uma regressão das funções neurológicas nas áreas que foram afetadas em primeiro lugar simultaneamente em que existem ainda regiões afetadas (13).

Outra particularidade que permite a distinção com outras patologias é a existência de duas fases na enxaqueca. Normalmente, ocorrem em primeiro lugar, nas regiões afetadas, sintomas positivos que incluem perturbações visuais em que os doentes observam “luzes cintilantes”, ziguezagues ou parestesias. Em seguida, ocorrem sintomas negativos, nessas mesmas zonas, que incluem, por exemplo, escotoma, dormência ou perda de sensação. Este modelo de duas fases não existe no AVC isquémico, mas pode ocorrer durante convulsões, sendo que neste contexto, ocorre mais rapidamente em comparação ao que existe na EA (13).

A maioria dos doentes com EA, experienciam na maioria, durante os episódios, mais do que um tipo de aura. O aparecimento dos sintomas ocorre de maneira sequencial, primeiro ocorre os sintomas visuais e em seguida ocorrem outros sintomas. Quando o doente sofre dos três tipos de sintomas, estes podem ocorrer de modo sequencial, primeiro ocorrendo os sintomas visuais, seguidos dos sensitivos e por fim os sintomas ao nível da linguagem (13).

Uma das ferramentas que podem ser úteis no diagnóstico de EA é a utilização de questionários, como o *Visual Aura Rating Scale* (VARs) (Tabela 1), baseado nos critérios de diagnóstico da *International Headache Society*, em que uma pontuação final for igual ou superior a 5 indica um diagnóstico desta patologia.

Tabela 1- Questionário *Visual Aura Rating Scale* (VARS) para o diagnóstico de enxaqueca com aura. [Adaptado de (14).]

Características dos sintomas visuais	Pontuação de Risco
Duração de 5-60 min	3
Desenvolve-se gradualmente ≥ 5 minutos	2
Mancha em branco (escotoma)	2
Linha em ziguezague (espectro de fortificação)	2
Afeta o mesmo lado em ambos os olhos (hemianopsia homónima).	1
Valor máximo de pontuação	10
Diagnóstico de enxaqueca com aura	≥ 5

Em alguns doentes, uma aura típica é sempre seguida por cefaleia de enxaqueca, mas muitos doentes apresentam além disso, episódios com aura seguidos de cefaleia menos distinta ou mesmo sem cefaleia. Um número de doentes tem, exclusivamente, aura típica sem cefaleia (8).

4.3. Enxaqueca Menstrual

A ICHD apresenta em apêndice diagnósticos onde são necessários mais dados para se estabelecer um diagnóstico formal, onde se destaca a enxaqueca menstrual. Esta variante de enxaqueca pode ser dividida em dois subtipos, enxaqueca menstrual pura e enxaqueca relacionada com a menstruação, na ESA e EA (8)

Na enxaqueca menstrual pura, os episódios ocorrem exclusivamente no dia um (\pm dois, ou seja, -2 a +3 da menstruação) em pelo menos dois de três ciclos menstruais e não em outras ocasiões do ciclo. Na enxaqueca relacionada com a menstruação os episódios de enxaqueca ocorrem no dia um (\pm dois, ou seja, -2 a +3 da menstruação) em pelo menos dois de três ciclos menstruais e adicionalmente noutros momentos do ciclo (8).

4.4 Enxaqueca crónica

A ICHD também apresenta como diagnóstico distinto a enxaqueca crónica. Este diagnóstico é caracterizado por ser uma cefaleia que ocorre em quinze ou mais dias por mês, durante mais de três meses, em que pelo menos em oito dias por mês tem as características de cefaleia de enxaqueca. Esta divisão em relação à enxaqueca episódica foi necessária, pois é impraticável distinguir os episódios individuais em doentes que apresentem cefaleias muito frequentes ou contínuas (8).

Em estudos epidemiológicos, foi demonstrado que, num prazo de um ano, cerca de 3% dos doentes com enxaqueca episódica pouco frequente (2-104 dias com cefaleias/ano) progridem para enxaqueca crónica, enquanto 6% dos doentes desenvolvem enxaqueca episódica de elevada frequência (105-176 dias com cefaleia/ano) (15).

5. Fisiopatologia da Enxaqueca

Uma das grandes teorias sobre a fisiopatologia da enxaqueca foi a teoria de vasodilatação, muito aceita até aos anos 80. Harold Wolff justificou que a dor era devido à dilatação dos vasos sanguíneos extracerebrais intracranianos, enquanto os sintomas de aura seriam explicados por vasoespasmos intracranianos (16,17).

Esta teoria teve como origem em algumas observações, nomeadamente, dilatação de vasos sanguíneos extracerebrais que ocorrem durante episódios de enxaqueca, provocação de cefaleia ipsilateral pela estimulação dos vasos cranianos, e ainda, a capacidade de fármacos vasoconstritores, como derivados ergotamínicos, de aliviar a dor e, do mesmo modo, fármacos vasodilatadores, como os nitratos, induzirem episódios de enxaquecas (17,18).

Alguns resultados fizeram que esta teoria viesse a ser menos aceita. Um deles, foi a ocorrência de substâncias vasodilatadoras como o péptido intestinal vasoativo (VIP) não conseguirem induzir enxaquecas, apesar de ter capacidade para provocar a vasodilatação de vasos sanguíneos cranianos (17,19). De igual modo, a observação, de que derivados de nitratos, apesar de induzirem episódios de enxaqueca, não causam uma dilatação clinicamente relevante dos principais vasos cerebrais e meníngeos como também promoverem uma inflamação tardia das meninges (17,20).

5.1 Vias da dor no Complexo Trigeminovascular

O mecanismo da fisiopatologia da enxaqueca atualmente ainda não está clarificado. Contudo, foi determinado para que ocorra um episódio de enxaqueca é essencial uma ativação e sensibilização do sistema trigeminal (16).

As fibras perivasculares cranianas têm projeções que terminam no complexo trigeminocervical (CTC) que compreende os cornos posteriores de C1 e C2 da medula espinhal e a divisão caudal do núcleo trigeminal espinhal (NTE) (21).

O CTC faz conexões diretas ascendentes com diferentes áreas do tronco cerebral com estruturas mais superiores, incluindo vários núcleos talâmicos e hipotalâmicos, que por sua vez fazem conexões ascendentes com o córtex cerebral (21).

Em simultâneo, a estimulação dos aferentes da dura-máter ativa neurónios trigeminovasculares de segunda ordem no CTC como também ativa neurónios em diversos núcleos do tronco cerebral, como os núcleos salivares superiores, substância cinzenta periaquedutal (PAG) ventrolateral, núcleo ventromedial da medula espinhal (RVM), hipotalâmicos e talâmicos, em particular os núcleos ventroposteriomedial (VPM) e ventral posterior (Po), que recebem ligações do CTC (21).

Dos neurónios do VPM há projeção para o córtices somatossensorial primário e secundário do nervo trigémio (S1 e S2) e ainda para córtex insular. Estas regiões fazem parte do grupo de áreas cerebrais que respondem a estímulos de dor, o que torna estas regiões suscetíveis a ter um papel na perceção da cefaleia (21).

Dos núcleos Po existem grandes projeções para os córtices auditivo, visual, retroesplenial, e parietal, o que pode contribuir para os outros sintomas neurológicos ao nível da visão, audição, memória, função motora, límbica e do desempenho cognitivo (21).

Outras projeções para o hipotálamo e outras regiões do tronco cerebral podem contribuir para outros sintomas presentes na enxaqueca como irritabilidade, perda de peso, stress, sonolência, retenção de fluidos e sintomas autonómicos (21).

Um dos sintomas típicos da enxaqueca é a fotofobia. Um dos mecanismos que pode explicar este sintoma pode incluir vias retiniais com funções de não formação de imagens que modulam a atividade de neurónios talâmicos sensíveis à dura-máter, uma vez que em estudos em doentes cegos com enxaquecas, que apresentavam manutenção da capacidade de fotoregulação de não formação de imagem, perante uma degeneração maciça dos cones e bastonetes, a exacerbação da enxaqueca pela luz era igualmente prevalente (22). Os neurónios talâmicos sensíveis à dura-máter recebem informação de células ganglionares da retina, principalmente células essencialmente fotossensíveis envolvidas em funções de não formação de imagem e, a luz aumenta a atividade destes neurónios talâmicos sensíveis à dura-máter localizados na mesma área (21).

Outras características da enxaqueca é o carácter pulsátil da dor e o seu agravamento em situações de aumento da pressão intracraniana como tosse ou movimentos bruscos da cabeça. Estes sintomas podem ser explicados pela sensibilização de aferentes meningeais mecânico-sensitivas, apesar do mecanismo de ativação e sensibilização continua não ser totalmente compreendido (21).

Apesar da grande parte de evidência seja no sentido da origem da cefaleia na enxaqueca se dever à sensibilização dos nociceptores trigeminovasculares meningeais, que leva a uma ativação sequencial de neurónios trigeminovasculares de segunda e terceira ordem, alguns investigadores apresentam uma visão alternativa em que a cefaleia tem como origem uma disfunção do tronco cerebral subcortical e núcleos diencefálicos que modulam as informações nociceptivas do nervo trigêmeo. A disfunção nestes núcleos, em particular no circuito PAG-RVM, levaria a uma interpretação central anormal da entrada sensorial normal do sistema trigeminovascular, o que levaria a que a informação sensorial normal fosse percebida como dor (21).

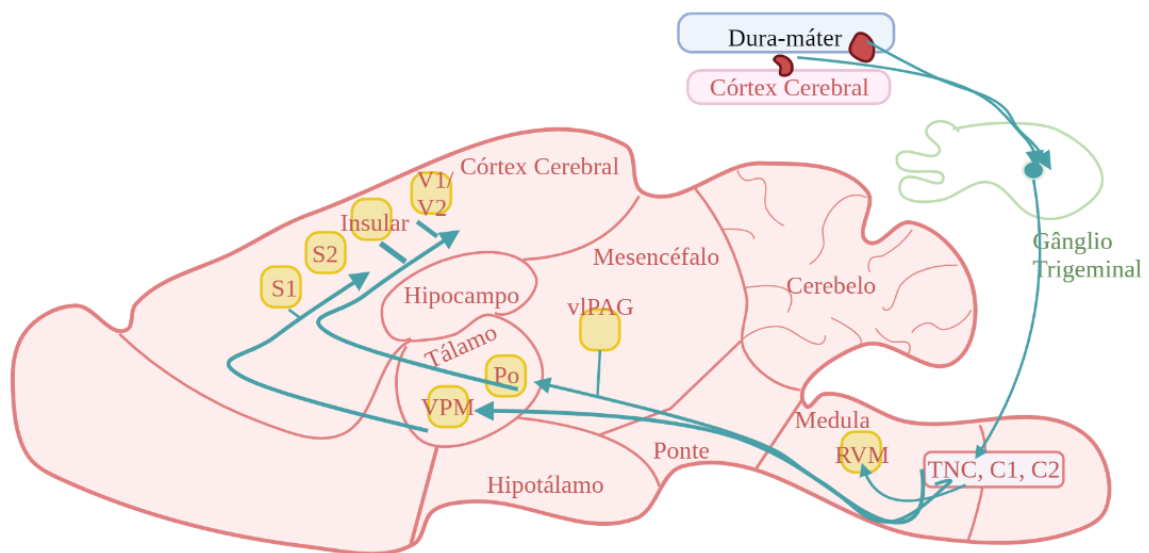


Figura 2- Principais estruturas neuronais e ligações da via ascendente trigeminovascular envolvida na dor de enxaqueca do cérebro de um roedor [Adaptado de (21)].

5.2 Neuroinflamação

Uma das teorias para o mecanismo da fisiopatologia da enxaqueca é a neuroinflamação. Este fenómeno apresenta como características principais, o aumento da permeabilidade vascular, infiltração de leucócitos, ativação das células da glia e aumento da produção de mediadores inflamatórios. Durante este processo existe um aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE), possibilitando um aumento do influxo de células do sistema imunitário periférico para o sistema nervoso central (SNC) (16).

Quando o sistema trigeminal é ativado ocorre libertação de neurotransmissores como o péptido relacionado com o gene calcitonina (CGRP), substância P, polipéptido ativador de adenil ciclase da hipófise (PACAP), neurocinina A (NKA) dos neurónios que inervam os vasos sanguíneos cranianos (23). Esta libertação de neuropéptidos pode provocar desgranulação de mastócitos, extravasamento de fluido plasmático, causando inflamação neurogénica (16,24).

Existem diversas explicações sobre o mecanismo de iniciação da neuroinflamação como a depressão alastrante cortical (DAC) ou flutuações hormonais. Estes duas causas podem ativar o sistema trigeminal, o que permite um desencadear da libertação de neuropéptidos dos neurónios trigeminais periféricos e/ou a desgranulação dos mastócitos que conduz à libertação de neuropéptidos e à sensibilização dos nociceptores (16).

A neuroinflamação da dura-máter também pode estar associada ao aparecimento de alodinia cutânea, fenómeno presente em dois terços dos doentes com enxaquecas, em que existe perceção de dor em resposta a estímulos normalmente inócuos, normalmente na região periorbital e pode alastrar-se para áreas extraencefálicas, pois, em estudos em animais, a inflamação provocou alodinia cutânea facial e na pata traseira, com um tempo de desenvolvimento semelhante ao que ocorre nos doentes com enxaqueca (21,25,26).

Este processo está também relacionado com a sensibilização central, em que ocorre um aumento de sensibilização à estimulação sensorial nociva e não nociva causada por uma resposta exagerada dos neurónios centrais no CTC ou no tálamo. O tempo e a propagação de desenvolvimento da alodinia cutânea e o seu modo de expressão é consistente com a ideia de que a iniciação de sensibilização central está dependente da informação aferente dos recetores meningeais. Contudo em estudos em que ocorre um bloqueio anestésico dos aferentes da dura-máter, após a estimulação química da mesma, não levou a uma inibição a hipersensibilidade de longa duração dos neurónios CTC a estimulação cutânea o que sugere que uma vez estabelecida, a sensibilização torna-se independente de informação aferente (21).

5.3 Canais de potencial recetor transitório

Os canais de potencial recetor transitório (TRP) são canais catiónicos não seletivos a cálcio. Este grupo é muito heterogéneo, contudo no geral, tem um papel na trasdução sensorial, contribuindo para a resposta a alterações ambientais ao nível da visão, olfato, audição, toque, e sensação térmica. Membros da família TRP que são expressos em neurónios sensoriais estão envolvidos na deteção de estímulos físicos e químicos nocivos (27). Nos que estão expressos em nociceptores, há evidência que os canais recetor de canal de potenciais transitórios vanilóide e aquirina 1, TRPV1 e TRPA1 respetivamente, têm um papel importante na inflamação e dor neuropática (28).

Estes canais podem ter um papel ao nível da neuroinflamação, uma vez que, substâncias que têm capacidade de desencadear enxaquecas, através destes recetores, conseguem ativar vias aferentes trigeminais meningeais, provocando uma libertação de CGRP e respostas inflamatórias da dura-máter (29).

Um dos exemplos é a umbelulona, um composto volátil presente no loureiro californiano, *Umbellularia californica* (Hook. & Arn.) Nutt., conhecida como a “árvore da enxaqueca”. Este composto apresenta uma estrutura química semelhante à necessária para ocorrer agonismo dos canais TRPA1. Quando aplicada a nível nasal foi demonstrado que provoca vasodilatação nas meninges, mediada por TRPA1 e dependente CGRP, pois a mesma reação de vasodilatação nas meninges não ocorre com agonistas de TRPA1 quando é usado simultaneamente antagonistas do recetor CGRP (30,31).

Outra substância é o etanol, substância com capacidade de indução de enxaquecas em cerca de 40% dos doentes, sendo que o efeito deste composto no canal TRPV1 parece ser feito de modo indireta. O etanol diminui em 8°C a temperatura limite para ativação do canal, que em condições normais ocorre aos 42-43°C, para 34-35°C, o que permite que o canal seja ativado, pois a temperatura corporal a 37°C é suficiente para o fazer (30,32).

5.4 Neuropeptídeos- Péptido relacionado com o gene da calcitonina (CGRP), Substância P e Neurocinina 1

O péptido relacionado com o gene da calcitonina (CGRP) é um neuropeptídeo composto por 37 aminoácidos, sendo produzido em consequência do processamento do RNA do gene da calcitonina e apresenta uma grande capacidade de vasodilatação, quando este se liga aos recetores das células do músculo liso, aumentando deste modo o fluxo sanguíneo na vasculatura da dura-máter (16,33).

Contudo, a capacidade de vasodilatação provavelmente não é suficientemente extensa para ser relevante na enxaqueca, uma vez que a administração de CGRP a nível tópico e sistémico não consegue ativar ou sensibilizar as aferentes da dura-máter, em animais (34). Apesar disso, continua a ter um papel na fisiopatologia da enxaqueca, por outro mecanismo, pois está aumentado no sangue retirado de circulação craniana, durante episódios de enxaqueca, como também se observa um aumento da concentração de forma persistente nos doentes com enxaqueca crónica (35–37). Do mesmo modo, antagonistas do recetor de CGRP, como o telcagepant, que não estão relacionadas quimicamente com os recetores de CGRP, terem a capacidade de diminuir a dor e os outros sintomas associados às enxaquecas e terapêuticas farmacológicas que são eficazes no tratamento de crises de enxaqueca, como os triptanos, permitem uma normalização dos níveis de CGRP (38–40).

Também pode existir um componente de hipersensibilidade à modulação de vias nociceptivas mediadas por CGRP pois ocorre uma indução de cefaleias tipo enxaqueca aquando da administração intravenosa de CGRP em doentes com enxaquecas, o que não acontece nos indivíduos do grupo controlo (21,41).

O péptido CGRP está indiretamente envolvido no extravasamento de plasma que é causado principalmente pela substância P e pela NKA. Em conjunto com a substância P, o CGRP pode induzir a desgranulação de mastócitos e libertar compostos inflamatórios e pró-inflamatórios, o que mantém o ciclo de neuroinflamação (16,42).

Em contraste com o CGRP, quando a substância P se liga aos recetores da NKA 1, expressos nos vasos sanguíneos da microvasculatura ocorre uma disrupção da membrana, causando extravasamento de proteínas plasmáticas. Quer a substância P e NKA, quando ligados aos seus respetivos recetores podem provocar a desgranulação de mastócitos e aumentar a sensibilização dos nociceptores meníngeos (16).

A nível periférico os recetores de CGRP são expressos em vasos sanguíneos, células de Schwann e mastócitos na dura-máter das meninges e em células satélite e ainda uma subpopulação de neurónios trigeminais no gânglio trigeminal. A nível central são também expressos no complexo trigeminal espinhal e em alguns corpos celulares neuronais no núcleo talâmico VPM. A localização dos recetores de CGRP aponta para múltiplos mecanismos possíveis a nível periférico e central (21). A existência da possibilidade de mecanismo a nível central deve-se ao facto que CGRP não atua aferentes da dura-máter e alta dosagem de antagonistas dos recetores CGRP reduzem a atividade do NTE e dos neurónios talâmicos VPM (43,44). Contudo é muito difícil excluir o efeito do CGRP a nível periférico na fisiopatologia da enxaqueca, pois a BHE tem muito pouca permeabilidade a este péptido (21).

Porém, em estudos em humanos, por exemplo, a utilização de antagonistas da substância P, potentes inibidores de inflamação neurogénica, não mostrou eficácia como terapêutica contra enxaquecas em ensaios clínicos. Por isso é possível que o fenómeno de neuroinflamação observado em animais seja diferente no que ocorre nos humanos (38).

5.5 Depressão alastrante cortical

Atualmente uma das teorias mais aceites, principalmente para justificar os sintomas de aura, é a depressão alastrante cortical (DAC). Durante este fenómeno ocorre uma despolarização seguida de uma onda excitatória dos neurónios e das células da glia, causando uma inversão quase completa do potencial da membrana, colapsando os gradientes iónicos normais. Uma das teorias para o início de episódios de DAC é a elevação da concentração de iões potássio em locais extracelulares, como consequência de circuitos neuronais altamente ativos no córtex cerebral (17,21,36).

O mapeamento da perceção dos sintomas visuais da aura, em áreas presumíveis representadas no córtex occipital, revela um fenómeno com tempos e espaços muito semelhantes às características de DAC como taxas de propagação de 3-5 mm por minuto. Esta observação foi um dos fatores para o surgimento da DAC como causa dos sintomas visuais da EA (12,44).

A DAC conduz a uma alteração drástica do microambiente do córtex, incluindo um aumento extracelular de potássio e iões de hidrogénio, ácido araquidónico, glutamato, serotonina e óxido nítrico (NO). Igualmente, ocorre uma alteração ao nível da perfusão sanguínea, que percorre

o córtex, que inclui uma hiperemia seguida de uma redução prolongada do fluxo sanguíneo. Todas estas alterações podem ativar neurónios nociceptores meníngeos, induzindo libertação de neuropéptidos pró-inflamatórios que provocam uma inflamação estéril, que permite uma ativação mantida dos nociceptores, levando assim à sua sensibilização. Outra hipótese colocada é sensibilização dos nociceptores dever-se à libertação dos péptidos libertados pela própria onda de DAC (21,36).

A DAC apresenta capacidade de ativar o CTC. Na maioria dos neurónios a esta ativação ocorre com um atraso que é consistente com início da cefaleia e da aura visual. O atraso, a magnitude e a duração da ativação neuronal são semelhantes em neurónios periféricos e centrais o que pode sugerir que a atividade dos neurónios nociceptores desencadeada por DAC é suficiente para ativar neurónios centrais (21).

A DAC para mediar os seus efeitos pode provocar a quebra da BHE, pela ativação de uma família de metaloproteases de matriz (MMPs), mais propriamente a MMP9. Estas enzimas provocam abertura da BHE, invasão de células imunitárias no tecido neuronal e danos celulares diretos em caso de doenças do sistema nervoso. Nesta situação podem permitir que os mediadores atinjam as aferentes das meninges, conduzindo à ativação dos neurónios trigeminocervicais centrais (15,21).

Em modelos animais, a DAC rapidamente ativa e sobre expressa as MMPs, sendo que a ativação da MMP-9 ocorre entre os 15 a 30 minutos do início da propagação de DAC. Isso pode ser concluído uma vez que a ativação destas proteínas resulta numa diminuição de laminina e de outros marcadores que representam barreiras compartimentais intactas. Para além disso, componentes que estão implicados na ativação destas enzimas, como radicais livres de oxigénio e NO apresentam um aumento de concentração drástico durante este período (13,15,45). Para além da quebra da BHE, a ativação da MMP-9 pela DAC provoca formação de edema e extravasamento vascular (15,45).

Outro argumento para a explicação da origem das enxaquecas ser por DAC são as mutações dos genes descritos na EHF. Na EHF do tipo 1, mutação num gene que codifica para um canal de cálcio do tipo P/Q provoca um aumento da libertação de glutamato na fenda sináptica. Na EHF do tipo 2, a mutação num gene que codifica para a bomba NA/K-ATPase, provoca um aumento da concentração de iões potássio a nível extracelular. Estas alterações podem possibilitar uma suscetibilidade para a iniciação de DAC (46–48).

Em estudos de imagem realizados em humanos com enxaquecas, foi captado ondas de alterações ao nível de fluxo sanguíneo e atividade do córtex, com características espaciais e temporais semelhantes à DAC (46).

É também de referir que em roedores a propensão para desenvolver DAC e o limite para induzir este fenómeno é maior no sexo feminino, o que é consistente com a maior prevalência de enxaqueca nas mulheres. Isto pode dever-se a uma maior exposição aos estrogénios, uma vez que esta exposição está associada a uma maior suscetibilidade à DAC (46,49,50).

Contudo é de sublinhar que a enxaqueca na sua maioria das vezes, ocorre em três fases distintas, com a fase premonitória que pode ocorrer até 24 a 48 horas antes da cefaleia, muito antes de se poder verificar se ocorre DAC. Os indivíduos suscetíveis a enxaquecas possivelmente apresentam alterações que permitem que desencadeadores específicos possam potenciar o surgimento de um episódio, sendo possível DAC ser um desses desencadeadores (36).

A enxaqueca com aura pode existir sem a fase de cefaleia, e a maioria dos episódios de enxaqueca não incluem aura, o que indica que a aura não é necessária ou suficiente para o desencadear da enxaqueca, o que constitui uma questão se a DAC é o componente principal do mecanismo de fisiopatologia da enxaqueca, e se não será apenas um elemento entre as diversas alterações possíveis do sistema nervoso. Do mesmo modo, os doentes reportam, no momento de início de sintomas de aura, outros sintomas de enxaqueca como sensibilidade à luz e náusea, o que impõe incerteza em relação à possibilidade de os mecanismos de aura causarem o início dos restantes sintomas da enxaqueca (38,51).

5.6 Enxaqueca crónica

A progressão da enxaqueca normalmente acontece ao longo de meses ou anos, e à medida que ocorre um aumento da frequência das cefaleias, os sintomas associados começam a ser cada vez menos intensos e frequentes. Este processo de cronicidade, frequentemente, termina com os doentes a apresentarem enxaquecas diariamente ou quase diariamente que se assemelham a cefaleias de tensão crónicas, com alguns episódios de enxaquecas típicas superpostas (15,68).

Existem alguns fatores de risco para a cronicidade da enxaqueca. Um deles é a toma excessiva de medicação para tratamento agudo da enxaqueca, que é definido como uso de analgésicos mais de quinze dias por mês ou triptanos por mais de dez dias por mês. Este consumo de medicação aumenta a frequência da enxaqueca, o que pode induzir o desenvolvimento de enxaquecas crónicas (69).

O tratamento ineficaz da enxaqueca episódica duplica o risco de cronicidade, pois aumenta o consumo de medicação para tratamento agudo como também pode ocorrer uma sensibilização central que pode promover a cronicidade (69).

A obesidade e síndrome metabólica, a presença de disfunções craniomandibulares e a depressão são outros fatores de risco para o desenvolvimento da enxaqueca crónica (69).

Existem algumas teorias sobre a fisiopatologia deste subtipo de enxaqueca em particular. Uma delas é um aumento da atividade de rede de modulação descendente da dor, pelo elevado processamento de informação nociceptiva. Isso resulta num aumento de stress oxidativo que conduz à disfunção da modulação da dor, permitindo assim uma diminuição do limite de indução de enxaqueca. Um sinal deste mecanismo é a demonstração de aumento de atividade dos neurónios presentes na PAG, região importante na rede de modulação da dor descendente ou nos neurónios próximos desta área, durante episódios de enxaqueca (69).

Também se verificou uma acumulação de ferro na PAG em comparação aos indivíduos saudáveis o que mostra que a homeostase do ferro está alterada nesta região de modo persistente e progressiva nos doentes com enxaqueca e nos que apresentam cefaleias crónicas diárias, possivelmente causado pelos repetidos episódios de enxaqueca (15).

O período entre episódios de enxaqueca entre os doentes com enxaqueca crónica e episódica apresenta diferenças nos perfis de biomarcadores de função dos sistemas trigeminais e autonómicos, como CGRP e VIP. Estes péptidos encontram-se em concentrações mais

elevadas em doentes com enxaquecas crónicas em comparação aos que apenas sofrem de enxaquecas episódicas, o que sugere uma disfunção destes dois sistemas durante o intervalo entre ataques (69).

Para além da função do tálamo no desenvolvimento de alodinia cutânea, que está relacionada com a sensibilização central, pode também conduzir à indução cronicidade da enxaqueca, pois fármacos utilizados nesta situação clínica, como valproato, topiramato e antagonistas dos recetores de CGRP, modulam a atividade do tálamo em resposta à informação nociceptiva trigeminal, o que pode indicar que esta estrutura cerebral apresenta igualmente um papel na cronicidade da enxaqueca (69).

Um outro fator de risco é a utilização excessiva de medicação para tratamento agudo da enxaqueca. Este fator pode conduzir a uma sensibilização central, pois foi demonstrado um aumento de suscetibilidade à DAC, aumento da alodinia cutânea e disrupção de vias cerebrais, durante estados de repouso, após a toma diária de triptanos, conduzindo assim à cronicidade (69,70).

Por último, existe possibilidade de relação com certas comorbilidades, mais especificamente com a doença cardiovascular, uma vez que a EA está associada a scores de Framingham mais elevados e está associada a angina de peito, enfarte do miocárdio, claudicação, revascularização coronária e maior mortalidade cardiovascular. Os indivíduos com enxaqueca também têm maior prevalência de fatores de risco associados a doença cardiovascular incluindo diabetes mellitus, dislipidemia e hipertensão (15,71,72).

Esta hipótese tem algumas lacunas, uma delas é se o stress dos episódios de enxaqueca desmascarar doença arterial coronária ou contribuir para o desenvolvimento de vasculopatias pelas múltiplas crises de enxaquecas, seria de esperar que a associação de risco cardiovascular estivesse presente de modo semelhante nos doentes com ESA, o que não acontece. De igual modo, se fosse devido à toma de medicamentos como os triptanos e compostos derivados de ergotamina, pois apresentam capacidade de contração das artérias coronárias, dado que o tratamento das ES a ESA é realizado de modo idêntico seria de esperar, novamente, que essa associação aparecesse também para ESA (15).

5.7 Influência Hormonal

A enxaqueca é uma patologia predominante do sexo feminino. Diversos fatores como a menarca, menstruação, gravidez, menopausa, uso de contraceptivos hormonais e tratamento de reposição hormonal podem influenciar a ocorrência de enxaqueca (52).

Após a menarca há um aumento da prevalência de enxaqueca nas mulheres, principalmente ao nível da EA (53). Durante a menstruação, em comparação com as restantes fases do ciclo menstrual, a incidência de enxaqueca sem aura é maior, mais especificamente durante os dois a três dias antes da menstruação e nos primeiros três dias da mesma, como também pode ocorrer um aumento da intensidade da dor. Enquanto em relação à ESA a associação com o período menstrual no geral não está presente (54–56).

Durante a gravidez, desde o primeiro ao terceiro trimestre, a maioria das mulheres exibe uma melhoria das suas enxaquecas, de forma gradual, com o terceiro trimestre caracterizado com mais sinais de melhorias. Esta observação é mais evidente nas mulheres que sofrem de ESA (57,58). Em contraste, no período de pós-parto, a maioria das doentes refere um aumento das enxaquecas, sendo que o aleitamento materno parece ser um fator protetor contra este aumento (58).

Na menopausa, algumas mulheres experienciam uma melhoria ou um agravamento dos episódios de enxaqueca. Nas mulheres com EA, a menopausa não causa uma melhoria dos sintomas (59–61).

A utilização de contraceptivos orais combinados é também um fator que influencia as enxaquecas nas mulheres. A utilização desta classe de fármacos em mulheres que sofrem de EA leva a um agravamento da doença mais frequentemente do que provoca uma melhoria dos sintomas, principalmente na EA do que na ESA, particularmente na semana de pausa desta terapêutica. Também pode provocar uma alteração no padrão de enxaqueca como uma transformação de ESA para EA ou mesmo induzir enxaqueca em mulheres sem historial clínico desta patologia (52,57,62).

A fisiopatologia das mudanças na enxaqueca relacionadas com a influência hormonal não está bem caracterizada, mas parece que esteja relacionado com privação de estrogénios (63). Esta suposição deve-se ao facto de em condições biológicas em que ocorre uma diminuição dos estrogénios, como no período imediatamente antes da menstruação, durante a semana de interrupção durante a terapia com contraceptivos combinados, no período pós-parto, estão

associados a um agravamento da ESA. Inversamente, períodos em que os níveis de estrogénios são mais elevados, como na gravidez, são momentos associados com uma melhoria dos sintomas. Na perimenopausa, que é um período com grandes variações na concentração de estrogénios, algumas mulheres sentem uma melhoria enquanto outras sentem um agravamento da doença (52).

Os estrogénios podem passar a BHE por difusão passiva como também podem ser produzidos no SNC. Estrogénios e progesterona podem influencia redes neuronais de processamento de dor bem como o endotélio envolvido na fisiopatologia da enxaqueca (52).

Os estrogénios também facilitam o sistema glutaminérgico, aumentando potencialmente a excitabilidade neuronal, podendo ter alguma relação com a indução da DAC, que está envolvida na fisiopatologia da enxaqueca, uma vez que este processo depende da transmissão glutaminérgica (52).

Tal como a enxaqueca, a epilepsia está associada a hiperexcitabilidade celular neocortical e em estudos observou-se que o estradiol aumenta a suscetibilidade nas mulheres por diminuir o limite de pós-descarga, facilitando assim a convulsão, o que pode indicar que os estrogénios podem aumentar de modo semelhante a excitabilidade cortical, aumentando a suscetibilidade à EA (52,64,65).

Outra hipótese proposta é a alteração do tónus central de opioides, pois foi observado desregulação das respostas de péptidos opioides, que têm papel na regulação da dor como fatores analgésicos, como a beta-endorfina, indicando uma hipossensibilidade menstrual aos opioides, o que pode contribuir para o risco de enxaqueca menstrual (52,66).

Finalmente, os estrogénios podem atuar ao nível da fisiopatologia da enxaqueca por afetar a vasculatura pela estimulação da libertação de NO ao aumentar a atividade da NO sintase (52).

5.8 Genética

A enxaqueca é uma doença com um componente genético complexo, com uma hereditariedade estimada em 50% e provavelmente é influenciada por múltiplos genes e desencadeadores ambientais.(21)

A enxaqueca é uma patologia clinicamente muito heterogénea, sendo que as diferentes variações provavelmente envolvem interações gene-ambiente e interações gene-gene aumentando assim a variabilidade genética da patologia, o que pode explicar o porquê de muitos estudos que incidem sobre só um gene apresentem resultados contraditórios (67).

Contudo, a maioria do conhecimento no âmbito molecular provém de estudos sobre EHF, que é uma forma de EA rara, monogénica dominante. Modelos animais de EHF mostram uma transmissão sináptica excitatória cortical aumentada, com transmissão sináptica inibitória inalterada, o que demonstra uma disfunção ao nível da regulação do equilíbrio excitatório/inibitório, como também demonstraram que ocorre uma facilitação da indução e propagação de DAC devido ao aumento da neurotransmissão glutaminérgica (21).

6.Tratamento

O tratamento farmacológico da enxaqueca pode ser dividido em duas categorias: tratamento agudo e tratamento preventivo. Os pacientes que apresentam enxaquecas intensas com grande frequência podem necessitarem destas duas abordagens (73).

6.1 Tratamento Agudo

A escolha do agente terapêutico para o tratamento de episódios agudos de enxaqueca deve corresponder às necessidades do doente e dependem, na sua maior parte, das características do episódio, como a intensidade da dor da cefaleia, e a frequência e sintomas associados (74).

O tratamento é eficaz se o tratamento originar ausência de dor, no prazo de duas horas após o início tratamento, como também promover a ausência de sintomas associados à enxaqueca como náuseas, vômitos, fotofobia ou fonofobia (75).

6.1.1Anti-inflamatórios Não Esteroides e Paracetamol

Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são a classe mais usada no tratamento agudo da enxaqueca, pelas suas propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e pela sua fácil disponibilidade como medicamentos de venda livre e vantagens fármaco-económicas. São exemplos o ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, diclofenac, naproxeno. Têm como principal efeito a inibição da enzima ciclo-oxigenase, diminuindo assim a síntese de prostaglandinas a partir do ácido araquidónico, podendo diminuir a resposta inflamatória neurogénica (16,76). Se a enxaqueca apresentar uma intensidade ligeira a moderada, esta classe é uma boa opção como primeira abordagem (74).

O paracetamol, não tem um mecanismo de ação completamente compreendido, seus efeitos devem-se provavelmente pela inibição da síntese de prostaglandinas. É um fármaco bastante utilizado, mas apresenta menos eficácia em comparação aos AINEs e deve ser usado como primeira linha, caso o doente apresente intolerância a esta classe, ou sofra de problemas

gástricos, pois o paracetamol apresenta menos efeitos secundários gástricos do que os AINEs (74,77).

Podem ser ainda utilizadas combinações de substâncias ativas. Uma bastante utilizada é o paracetamol com cafeína e ácido acetilsalicílico, que demonstra eficácia superior em comparação com estes fármacos em monoterapia (78). Combinações que incluem opiáceos, por exemplo, paracetamol e codeína, não devem ser utilizadas pois não apresentam grande evidência de eficácia, principalmente comparada com a existente para AINEs como também acrescenta o risco de indução de sensibilização central e desenvolvimento de cefaleias por excesso de medicação (CEM). Se o uso de opiáceos for necessário, uma combinação de analgésico com tramadol pode ser uma melhor alternativa (74,79).

6.1.2 Triptanos

Uma outra classe terapêutica bastante utilizada no tratamento agudo são os triptanos. Estes fármacos atuam como agonistas dos recetores de serotonina 5-HT-1B/1D, provocam a constrição das artérias cranianas e inibem a libertação de CGRP (16). O uso de triptanos está limitado à sua capacidade de vasoconstrição. Também tendem a ser mais eficazes quando administrados no início do episódio de enxaqueca em comparação quando a administração ocorre quando já houve progressão ou quando características de sensibilização central estão presentes, como é o caso da alodinia (74,80,81).

Exemplos de triptanos usados incluem o sumatriptano, zolmitriptano, almotriptano, rizatriptano, que apresentam um início de ação mais rápido e naratriptano e frovatriptano, com um início de ação mais lento. Se o doente não apresentar alívio com um triptano em específico, outros da mesma classe poderão ainda proporcionar alívio ao doente. É necessário ter em conta que o uso destes fármacos pode levar a um uso excessivo de medicação, podendo desencadear a transformação da enxaqueca episódica para enxaqueca crónica (16,82).

Estes fármacos são contraindicados em doentes com patologias cardiovasculares ou cerebrovasculares, hipertensão não controlada, enxaquecas hemiplégicas, enxaquecas com aura de tronco cerebral, durante a gravidez e utilização após administração de triptanos ou ergotamina nas 24 horas anteriores (74).

Os triptanos são uma boa estratégia se o tratamento com AINEs não for eficaz, em caso de dor ligeira a moderada, ou como primeira opção terapêutica em caso de ataque mais incapacitantes (74).

6.1.3 Ergotamina

A ergotamina é um fármaco antigo que atualmente não deve ser considerado com opção terapêutica como alternativa aos triptanos. Contudo, pode ser ter espaço no plano farmacoterapêutico em doentes que já utilizassem estes fármacos com bons resultados e sem efeitos secundários significativos, como também em situações mais específicas, como enxaquecas com duração superior a 48 horas (74,83).

A ergotamina provoca vasoconstrição dos vasos cranianos, reduz a libertação de CGRP e de inibição da transmissão nociceptiva das terminações nervosas dos nervos sensoriais trigeminiais centrais e periféricos (16,84).

Este fármaco produz vasoconstrição coronária com alterações isquémicas e angina em doentes com doença arterial coronária subjacente, sendo contraindicada neste tipo de doentes, como também, em indivíduos com doença vascular periférica, doença coronária hipertensão não controlada, disfunção hepática e renal e em mulheres grávidas ou em idade fértil (74).

Também deve ser evitado o uso em doentes com enxaqueca hemiplégica, enxaqueca com aura do tronco cerebral, e enxaquecas com auras prolongadas (85).

Os doentes que usam com frequência fármacos para o tratamento agudo das suas enxaquecas devem ser aconselhados para a utilização cautelosa pois a toma de AINEs quinze ou mais dias por mês ou a combinação de analgésicos, opioides, ergotamina e seus derivados ou triptanos dez ou mais dias por mês aumenta o risco de desenvolver CEM (8).

6.1.4 Gepants

Os gepants são uma escolha de terceira linha caso os triptanos não demonstrem eficácia no doente. Estes fármacos, como o ubrogepant e rimegepant, atuam como antagonistas dos recetores de CGRP, limitando assim a vasodilatação inflamatória neurogénica, porém não

são vasoconstritores. Por não apresentarem capacidade de vasoconstrição podem ser igualmente uma opção terapêutica quando os triptanos estão contraindicados ou em doentes que desenvolveram cefaleias por uso excessivo de triptanos (16,82,83).

6.1.5 Ditans

Tal como os gepants, os ditans podem ser considerados uma opção de terceira linha de tratamento agudo para a enxaqueca uma vez que também não induzem vasoconstrição, podendo ser utilizados em doentes em que os triptanos são contraindicados (83,86).

Dentro desta classe está, atualmente, apenas incluído o fármaco lasmiditan, antagonista específico do recetor de serotonina 1F, que possivelmente conduz a uma diminuição do extravasamento plasmático, diminuindo a inflamação da dura-máter e neurónios ativados, no núcleo caudalis trigeminal (86).

6.1.6 Antieméticos

A náusea é um dos sintomas mais comuns durante a enxaqueca. Em doentes com náusea moderada pode ser utilizado um antiemético em combinação com AINEs ou triptanos, sendo que o fármaco que apresenta mais evidência atualmente é a metoclopramida. Em casos de náusea mais severa e em indivíduos que demostrem emese no início do episódio, sumatriptano ou triptanos em formulação intranasal, como zolmitriptano, podem ser recomendados (74,87).

6.2 Tratamento Preventivo

A abordagem de tratamento preventivo está indicada para doentes em que demonstrem episódios de enxaqueca recorrentes que interferem no seu dia a dia e na sua qualidade de vida apesar do uso de medicação para tratamento agudo, ou que apresentem cefaleias frequentes, como quatro ou mais episódios por mês, pelo risco de desenvolvimento para enxaqueca crónica ou que apresentem EHF, enxaqueca com aura do tronco cerebral ou sintomas de aura desconfortáveis, frequentes ou prolongados (73).

O tratamento preventivo é considerado eficaz se conseguir reduzir por 50% dentro de três meses a frequência de ataques de enxaqueca ou a redução de dias destes episódios (73).

Existem diversas categorias farmacológicas como fármacos antiepiléticos, antidepressivos, bloqueadores beta, antagonistas de serotonina, toxina botulínica entre outros, que se pode escolher de acordo com a eficácia, possíveis efeitos adversos e perfil do doente (73).

6.2.1 Antiepiléticos

Esta classe é cada vez mais usada para a profilaxia da enxaqueca.

Pode ser utilizado ácido valproico, ou divalproato sódico (combinação de ácido valproico e valproato de sódio) (73).

Este fármaco demonstra ação através do aumento da inibição GABAérgica e do bloqueio de canais de iões excitatórios como sódio dependentes de voltagem e canais de cálcio, pode inibir a proteína cinase C, um regulador da neurotransmissão do glutamato e diminui a expressão de CGRP (88).

Os efeitos adversos do ácido valproico incluem fadiga, tonturas, náuseas, tremores e aumento de peso (89).

O topiramato é outro fármaco bastante utilizado. Atua em vários alvos moleculares como canais de sódio dependentes de voltagem e canais de cálcio e modula canais de potássio dependentes de voltagem, o que permite um aumento da inibição da atividade neuronal e uma

diminuição da excitabilidade neuronal. Também inibe recetores de glutamato do subtipo cainato e AMPA, inibe o aumento da libertação de dopamina, reduz a concentrações extracelulares de glutamato e aspartato em situações de altas concentrações e aumenta as concentrações de GABA. O topiramato é ainda um inibidor moderado da anidrase carbónica, influencia o pH do microambiente cerebral e conseguindo assim modular canais de iões dependentes de voltagem. De igual modo, exhibe capacidade de diminuição da libertação de CGRP (88,90).

Apresenta eficácia comparável à amitriptilina (com alguns parâmetros de qualidade superiores como, por exemplo, satisfação em relação ao peso)(91). O topiramato é preferível em comparação ao ácido valproico uma vez que existe maior evidência de qualidade superior e não provoca ganho de peso nos doentes (92).

As reações adversas mais comuns do topiramato são parestesias, hipoestésias, dificuldades na concentração e memória, fadiga, diminuição de apetite, diarreia, litíase renal e parageusia (73).

A gabapentina e a zonisamida, poderão ser alternativas mas necessitam de mais estudos para avaliar a sua eficácia. (93)

Outros antiepiléticos como clonazepam, lamotrigina, oxcarbazepina, pregabalina ou vigabatrina, não demonstraram eficácia na redução da frequência das cefaleias (94).

6.2.2 Bloqueadores Beta

Esta classe é uma das mais usadas no tratamento profilático e têm eficácia na ordem dos 50% na produção do efeito de redução da frequência dos episódios de enxaqueca em mais de 50%. Dentro desta classe de fármacos o propranolol, bloqueador beta não seletivo, e o metoprolol, bloqueador seletivo para beta-1, são os que apresentam eficácia mais consistentemente (73).

Os bloqueadores beta com atividade simpaticomimética intrínseca como acebutolol, alprenolol, oxprenolol, pindolol já não são eficazes para a prevenção da enxaqueca (73).

Estes fármacos são contraindicados para doentes que apresentem asma ou doença pulmonar obstrutiva crónica, doença de Raynaud, doença vascular periférica e deficiências ao nível da condução atrioventricular (73).

Estes fármacos são geralmente bem tolerados, mas apresentam como efeitos adversos sonolência, fadiga, letargia, perturbação no sono, sintomas gastrointestinais, hipotensão, bradicardia, depressão, perturbação na memória e alucinações (73).

6.2.3 Antagonistas dos Recetores de Cálcio

Desta classe a flunarizina, é o composto mais estudado para a prevenção de enxaquecas. Este fármaco é um antagonista não seletivo dos canais de cálcio e também já foi demonstrado que bloqueia recetores de sódio dependentes de voltagem. Ambas as características levam a uma redução da excitabilidade neuronal e a normalização da hiperexcitabilidade cortical. Também atua como antagonista dos recetores D2 de dopamina (88).

6.2.4 Antidepressivos

Os antidepressivos podem ser úteis para o tratamento de outras situações para além de depressão, como é o caso da dor crónica, incluindo as cefaleias, independentemente da presença de depressão. Normalmente, o efeito ocorre mais rapidamente e com doses menores do que é necessário para o tratamento da depressão (73).

O efeito destes fármacos ao nível das cefaleias deve-se à inibição da recaptção de noradrenalina e serotonina ou funcionam como antagonistas dos recetores de serotonina (73).

Uma das classes de antidepressivos mais usada para a prevenção da enxaqueca são os antidepressivos tricíclicos, sendo que apenas a amitriptilina foi comprovada como sendo eficaz nesta indicação (73).

Este fármaco inclui alguns efeitos adversos como boca seca, sabor metálico, obstipação, tonturas, taquicardia, visão turva e retenção urinária devido aos efeitos antimuscarínicos. Inclui outros efeitos adversos como o ganho de peso, sedação, hipotensão ortostática, taquicardia reflexa, prolongação do intervalo QT (73).

Para os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SSRI) e outros tipos de antidepressivos a evidência é contraditória e insuficiente. Apenas para a clomipramina e sertralina existem ensaios clínicos controlados, por randomização, em que foi determinado que não eram eficazes para a prevenção de enxaquecas, para os restantes antidepressivos apenas estão disponíveis ensaios clínicos não controlados por aleatorização ou ensaios abertos (73).

Como os SSRI são mais bem tolerados na maioria dos doentes, em comparação aos antidepressivos tricíclicos, estes fármacos podem ser úteis em doentes que apresentam conjuntamente depressão (73).

Dos inibidores de recaptação de serotonina e noradrenalina, a venlafaxina é o fármaco que mostrou eficácia para esta indicação (95).

6.2.5 Anticorpos para o Péptido Relacionado com o Gene da Calcitonina (CGRP)

Anticorpos com alvos relacionados com o CGRP são a classe mais recente e apresentam várias vantagens, nomeadamente, um tempo de ação mais longo, maior especificidade e a não inclusão do efeito vasoconstritor. Atualmente existem três fármacos direcionados para o CGRP, eptinezumab, fremanezumab, galcanezumab e um para o seu recetor, erenumab (96).

Está recomendado o seu uso como opção terapêutica, em doentes que apresentem enxaquecas episódicas debilitantes de baixa frequência ou apenas de alta frequência, ou enxaqueca crónica, que tenham utilizado pelo menos duas medicações preventivas sem resultado ou que não possam usar outros tratamentos preventivos, devido a reações adversas ou comorbilidades (97).

Como não ultrapassam a BHE, pelo seu elevado peso molecular, atuando apenas ao nível periférico em estruturas que incluem o gânglio trigeminal e as meninges, reduzem a probabilidade de provocarem reações adversas relacionadas com o SNC, o que é comum acontecer com diversos tratamentos farmacológicos de profilaxia (96).

O erenumab é administrado mensalmente por via subcutânea, em doentes com enxaqueca episódica e crónica. Os efeitos terapêuticos, são mais notórios após o terceiro mês de administração deste fármaco. Os efeitos adversos mais comuns incluem nasofaringite/ infecção

viral do trato respiratório superior, infecção do trato respiratório superior, reações no local de injeção. (97).

O galcanezumab é igualmente administrado mensalmente por via subcutânea e apresenta eficácia para enxaqueca episódica e crônica. Após a cessão do tratamento e nos durante quatro meses subsequentes, ocorreu ainda uma diminuição da frequência das enxaquecas em comparação ao grupo de placebo. Este anticorpo é o único que para além da prevenção da enxaqueca têm eficácia demonstrada na prevenção de cefaleias em salvas (97).

Os efeitos adversos do galcanezumab são ligeiros e autolimitados. Os mais comuns são reações no local da administração, nasofaringite, sinusite, lombalgia, dor no pescoço e extremidades e infeções no trato urinário (97).

O fremanezumab demonstrou eficácia no tratamento da enxaqueca episódica e crônica como também exibiu redução nos sintomas associados com a enxaqueca como náusea ou vômitos, fotofobia e sonofobia (98–100). É administrado em dose mensais ou trimestrais, subcutaneamente. Os efeitos adversos mais usuais, deste anticorpo monoclonal, são a dor no local da injeção, cefaleias, nasofaringite, gastroenterite e lombalgia (97).

O eptinezumab também demonstrou eficácia contra a enxaqueca episódica. A sua administração é realizada por via intravenosa a cada três meses. Reações de hipersensibilidade como urticária, rubor, erupções cutâneas e prurido, nasofaringite, infeções respiratórias superiores, náuseas, artralgia, infeções do trato urinário, tonturas, e ansiedade foram os efeitos secundários encontrados com maior frequência para este fármaco (97).

6.2.6 Outras opções de tratamento

Outras classe de fármacos com algum resultados positivos em pequenos estudos controlados por randomização, são o lisinopril, inibidor da enzima conversora de angiotensina, (101) e candesartan, antagonista do recetor 1 da angiotensina II (102). Noutro estudo, em comparação com o propranolol, foi demonstrado que o candesartan prevenia a enxaqueca num nível semelhante ao propranolol (103).

A ciproheptadina, antagonista dos recetores de serotonina, histamina H1 e recetores colinérgicos muscarínicos, é muito utilizada no tratamento da prevenção de enxaqueca em crianças (73).

Existem alguns suplementos para a prevenção da enxaqueca que são bastante acessíveis como a melatonina, coenzima Q10, magnésio e riboflavina, mas os estudos que apoiam a sua eficácia são reduzidos (92).

6.2.7 Tratamento da enxaqueca com aura

Atualmente, o tratamento profilático foca-se na cefaleia, sendo que não existe agentes terapêuticos que demonstrem de forma consistente efeito na aura típica (13).

Um dos possíveis fármacos a ser utilizados é a lamotrigina, em ensaio clínico aberto, demonstrou uma redução da frequência da aura em 50% e da intensidade dos sintomas, em 75% dos participantes (104).

Em doentes com EHF, num estudo de pequenas dimensões, através de administração de cetamina, antagonistas dos recetores N-metil-D-aspartato (NMDA), por via intranasal, foi verificado uma diminuição ligeira da duração e da intensidade da aura. Isto pode dever-se à inibição de DAC, que pode ocorrer com a administração de antagonistas de recetor do NMDA-glutamato (105).

6.2.8 Tratamento da Enxaqueca Crónica

Nos doentes que sofrem de enxaquecas crónicas deve ser descontinuado uso de excessivo de medicação para tratamento agudo, caso seja o caso, juntamente com terapêutica profilática (69).

O tratamento profilático clássico inclui bloqueadores beta, topiramato ou valproato. Destes fármacos, o mais estudado para esta situação clínica é a topiramato, sendo mesmo sugerido a possibilidade de conseguir prevenir a progressão de enxaqueca episódica para crónica como também da indução de remissão de enxaqueca crónica para episódica (69,106,107).

Outros fármacos com algum nível de evidência são candesartan, amitriptilina, valproato , gabapentina e tizanidina. Caso estes fármacos não mostrem eficácia, outra opção terapêutica são os anticorpos para o CGRP ou seu recetor (69).

Todas as opções terapêuticas com indicação para a enxaqueca crónica, apresentam igualmente indicação para a enxaqueca episódica, com exceção da toxina botulínica do Tipo A (BtA).(69)

A administração da BtA consiste, trimestralmente, na injeção em músculos da região frontal, temporal, occipital e no pescoço (69).

A BtA afeta diretamente os processos de sinalização neuromuscular pela inibição da libertação de acetilcolina, produzindo uma denervação química e paralisia dos músculos estriados. Apesar da inibição neuromuscular aliviar alguma dor não é suficiente para explicar toda a sua capacidade analgésica (108).

Um dos mecanismos adicionais possíveis é uma reversão da sensibilização em fibras nociceptivas meningeais pela captação e transporte axonal de BtA nos nociceptores periféricos a aferentes na dura-máter, onde pode ocorrer uma inibição da libertação de CGRP. Esta suspeita deve-se à diminuição dos níveis deste péptido, no intervalo entre enxaquecas nestes doentes, como também pela diminuição de alodinia craniana, o que indica uma diminuição da sensibilização central (69).

Em questão aos efeitos secundários desta terapêutica, não foram reportados efeitos secundários sistémicos para BtAe os efeito mais comuns incluem dor cervical, fraqueza muscular e dor no local da injeção (92).

6.2.9 Tratamento não farmacológico

Estão disponíveis diversas terapias não farmacológicas que podem apresentar benefícios aos doentes com enxaquecas, sozinhas ou em associação ao tratamento farmacológico. Proporcionam uma abordagem multidisciplinar à gestão clínica, enquanto minimizam a exposição desnecessária a medicamentos. As terapias desta categoria que apresentam mais evidência são a neuromodulação e terapia comportamental (92).

Para o tratamento da enxaqueca, a neuromodulação pode incluir dispositivos implantados e dispositivos não-invasivos (92).

Os dispositivos de neuromodulação não invasivos que podem ser usados para o tratamento agudo e preventivo, incluem estimulação magnética transcraniana de impulso único (s-TMS) e estimulação externa do nervo trigémio (e-TNS) (92).

O dispositivo s-TMS é colocado na região do occipital, pelo doente, para dar o impulso eletromagnético. A indução eletromagnética estimula a libertação de uma corrente elétrica no couro cabeludo e para as camadas superficiais do córtex. Em modelos animais mostra a capacidade de inibição quimicamente e mecanicamente da DAC. (109)e-TNS funciona através de elétrodos que são colocados na testa que transmitem transcutaneamente impulsos elétricos que estimulam potenciais de ação nos ramos supratroclear e supraorbitais no nervo ótico. O uso prolongado deste dispositivo parece modelar lentamente regiões cerebrais que proporcionam regulação descendente da dor aos nociceptores trigeminovasculares envolvidos no início de um ataque de enxaqueca (110).

A estimulação não invasiva do nervo vago e neuromodulação elétrica remota foram aprovados também para o tratamento agudo da enxaqueca. Os benefícios deste tipo de terapia por enquanto estão limitados a curto prazo pois os dados de efeitos a longo prazo são ainda insuficientes (92).

Terapias comportamentais incluem terapia cognitiva comportamental, bio feedback e treinos de relaxamento. São uma opção de tratamento para muitos pacientes, como os que incluem sintomas de patologias psicológicas ou condições especiais como gravidez, ou preferência por terapia não farmacológica (92).

Outras opções terapêuticas como fisioterapia, gestão de sono, acupuntura e modificações dietéticas, apresentam menor evidência de eficácia (92).

7. Enxaqueca e Disfunção Microcirculatória

7.1 Alterações correlacionadas com outras doenças

Biomarcadores relacionados com grandes vasos, como aterosclerose, estão associados a doenças cerebrovasculares, mas ainda não foi encontrado nenhum mecanismo comum com a enxaqueca (111).

Em simultâneo, existem alguns dados em que danos microvasculares podem ter implicação no mecanismo da enxaqueca. É o caso da presença de micro-hemorragias cerebrais, característica de doença microcirculatória, resultante da disrupção da camada endotelial dos pequenos vasos. Normalmente são encontradas em doentes mais idosos com enxaquecas. A presença destas micro-hemorragias cerebrais não depende de ser EA e ESA sem aura, contudo, a EA apresenta uma maior prevalência de micro-hemorragias cerebrais infratentoriais (6).

7.1.1 Arteriopatia cerebral autossómica dominante com enfartes subcorticais e leucoencefalopatia (CADASIL)

Num número crescente de doentes com enxaquecas, avaliado por ressonância magnética cerebral, é descrita a presença de hiperintensidades difusas ou focais na substância branca. Estas alterações são características de um grupo de doenças, denominadas doenças cerebrovasculares de pequenos vasos (DCPV), sendo a Arteriopatia Cerebral Autossómica Dominante com Enfartes Subcorticais e Leucoencefalopatia (CADASIL) a mais comum deste grupo (112).

CADASIL é uma doença autossómica dominante, caracterizada por mutações no gene *NOTCH3*, que codifica para o recetor transmembranar expresso em células vasculares no músculo liso, quer a nível cerebral quer a nível sistémico, leva à degeneração destas células. Nesta patologia, após o surgimento das EA, que acontece na segunda ou terceira década de vida, os doentes desenvolvem episódios isquémicos transitórios e AVCs durante os 40 e 50 anos, acompanhada por diminuição cognitiva precoce (113).

A nível histológico os doentes com CADASIL apresentam células musculares lisas vasculares com depósitos granulares de proteínas NOTCH3 adjacentes e espessamento fibroso das paredes arteriais (114)

Em doentes com CADASIL também foi demonstrado que ocorre redução de fluxo sanguíneo e baixa taxa média de metabolização da glucose regional cerebral (115), o que pode indicar que as flutuações na pressão arterial, que normalmente são compensadas por mecanismos autorreguladores ao nível da microcirculação, podem provocar hipoperfusão focal e períodos de comprometimento de fluxo sanguíneo em caso de redução da adaptação vascular (113).

Também nesta patologia, estes doentes apresentam uma vasoreatividade cerebral mais reduzida após a inalação de dióxido de carbono como também uma hiperemia reativa, na pele, comprometida. A hiperemia reativa envolve três tipos de mecanismos: 1) resposta miogénica secundária às modificações de alongamento e pressão transmural; 2) resposta metabólica relacionada com adenosina; 3) resposta de tensão de cisalhamento relacionada com prostaciclina, NO, e ativação dos canais de potássio. Nesta patologia parece existir uma deficiência destes mecanismos compensatórios do fluxo sanguíneo (113,116,117).

7.1.2 Hemiparesia Infantil Hereditária com Tortuosidade Arteriolar Retiniana e Encefalopatia (HIHRATL)

Outras patologia mais rara, como as derivada da mutação na cadeia alfa 1 no colagénio tipo IV (Col4A1) é outro exemplo de DCPV. Mutação no gene que codifica Col4A1, componente essencial da membrana basal, provoca Hemiparesia Infantil Hereditária com Tortuosidade Arteriolar Retiniana e Encefalopatia (HIHRATL). Em alguns destes doentes a enxaqueca é um sintoma prevalente (118). Histologicamente, em ratinhos, a membrana basal dos vasos cerebrais é afetada, com disrupções locais, espessamento irregular e dilatação das células endoteliais.(114)

7.1.3. Vasculopatia Retiniana com Leucoencefalopatia (RCLV)

Mutações no gene que codifica para a enzima TREX1 causam vasculopatia retiniana com leucoencefalopatia (RCLV), que é caracterizada por perda progressiva da visão e sintomas neurológicos como perturbações cognitivas, depressão e enxaqueca (119). A nível histológico, o tecido cerebral apresenta necrose da substância branca, necrose fibrosa e trombose nos microvasos com inflamação perivascular (114).

Estas patologias genéticas indicam que ocorre uma disfunção neurovascular na fisiopatologia da enxaqueca (113).

7.1.4 Acidente vascular cerebral

A enxaqueca é um fator de risco para AVC, principalmente a EA, que não são explicados totalmente por fatores de risco cardiovasculares. Foi analisado num estudo doentes com EA e ESA, com idades médias de 40 anos os parâmetros de onda de pulso arterial de microcirculação cerebral do córtex frontal, durante o período interictal. O valor mais elevado deste parâmetro que foi verificado nos doentes com enxaqueca, principalmente nos doentes com EA sugere uma ligeira vasoconstrição das arteríolas cerebrais. Uma das explicações é a existência de disfunção endotelial, pois esta é caracterizada pela diminuição da biodisponibilidade de vasodilatadores como NO (120)

7.1.5 Glaucoma

A enxaqueca é significativamente mais comum em glaucoma de tensão normal, subtipo de glaucoma de ângulo aberto, do que em qualquer outro glaucoma. A maior frequência de enxaqueca e vasoespasmos em mulheres pode contribuir para a maior frequência deste tipo de glaucoma neste sexo. A alteração da autorregulação do fluxo sanguíneo na cabeça do nervo ótico pode resultar numa diminuição da pressão de perfusão ocular, no aumento de viscosidade do sangue ou no aumento de resistência vascular. Deste modo os vasoespasmos podem conduzir a uma deficiência na autorregulação do fluxo sanguíneo, podendo ser um fator de risco para o glaucoma (121).

7.2. Alterações Morfológicas e Funcionais

7.2.1 Alterações da microcirculação cerebral

Os microvasos cerebrais estão implicados nas alterações do fluxo sanguíneo que ocorrem durante a DAC. Geralmente é aceite que, durante os episódios de enxaqueca, a alteração na atividade neurológica precede as alterações vasculares. Contudo existem alguns dados que indicam, pelo contrário, a possibilidade de eventos vasculares conseguirem induzir DAC. Um deles é a capacidade do péptido endotelina-1 (ET-1), um potente vasoconstritor, de induzir alterações características de DAC, no córtex cerebral de rato, como também, ET-1 não apresentar esta propriedade quando não existe perfusão intacta, o que sugere que um evento vascular atua como um estímulo para a DAC (122). Também para esta hipótese contribui a observação de deslocação das alterações vasomotoras no córtex cerebral a uma velocidade superior às alterações neuronais com um padrão diferente (em padrão sinuoso ao longo das arteríolas individuais em comparação ao padrão concêntrico parenquimatoso de DAC) dissociado das alterações neuronais (estendem-se para além das margens da propagação da onda de DAC parenquimatoso) (114,123).

A análise da microcirculação cerebral, em oito doentes com idades compreendidas entre 21-41 anos, durante períodos de EA prolongada, sugere que ocorre hipoperfusão no córtex cerebral, pois é observada uma diminuição da amplitude da onda de pulso arterial na microcirculação cerebral, em áreas do córtex correspondentes à topografia dos sintomas de aura (124). Esta hipoperfusão ocorre devido a uma diminuição da necessidade metabólica celular, que, conseqüentemente leva a uma diminuição de libertação de metabolitos vasodilatadores conduzindo à vasoconstrição, o que apoia a hipótese de depressão alastrante cortical neural, em vez de mecanismo isquémico, pois se fosse essa situação, o que seria encontrado era um aumento da necessidade metabólica, assumido por uma área com um valor elevado de extração de oxigénio (124). Num grupo semelhante de oito doentes, com idades compreendidas entre 21-41 anos, durante episódios de aura prolongada, foi ainda notado um aumento da resistência da microcirculação nas regiões occipital, temporal, parietal e frontal contralaterais à dos sintomas de aura e redução do fluxo sanguíneo cerebral do córtex cerebral. A redução da amplitude de pulso arterial cerebral sugere a ocorrência de vasoespasmos microvasculares, o que indica possivelmente a existência de disfunção endotelial no córtex cerebral (125). A disfunção endotelial é caracterizada pela redução da biodisponibilidade de vasodilatadores (como o NO), pelo aumento dos fatores de

contração derivados do endotélio, e, portanto, pela diminuição da capacidade de vasodilatação. Está presente também uma ação pró-coagulante, pró-inflamatória, e proliferativa, que predispõe a uma maior taxa de eventos isquémicos vasculares (125).

Noutro estudo, de forma semelhante, foi observado que doentes com ES e ESA, durante o período interictal, período entre dois episódios de enxaquecas, exibiam uma distensibilidade da parede arterial mais elevada conduzindo a uma maior pulsatilidade nos vasos intracranianos da dura-máter, o que pode levar a um estímulo mecânico dos nociceptores que inervam a vasculatura desta estrutura, podendo ter um papel na promoção da sensibilização dos aferentes trigeminovasculares (126,127).

7.2.2 Alterações da microcirculação oculares

A enxaqueca está associada a várias patologias oculares como é o caso de o glaucoma de tensão normal, do estreitamento da camada da fibra nervosa da retina (RNFL), de deficiências no campo visual e de complicações isquémicas da retina e nervo ótico (128). Pela sua acessibilidade, o leito microvascular do fundo ocular tem sido usado nos últimos anos como “janela” para a avaliação da microcirculação cerebral, considerando que tanto o olho como o cérebro são profundos por ramos da artéria carótida interna.

As lesões microvasculares visíveis em exames de imagem vasculares da retina, incluindo o diâmetro dos vasos retiniano e sinais de retinopatia têm sido considerados marcadores eficazes no estudo da microcirculação em doenças cerebrovasculares, no entanto a sua utilidade a sua avaliação na enxaqueca não é clara (111).

Num estudo de coorte, numa população com idades entre os 45 e os 89 anos, não foi encontrada associação entre a presença de enxaqueca e lesões microvasculares na retina. Por outro lado, também não foi demonstrado a existência de diferença entre os calibres arteriolar e venular entre os grupo com enxaqueca e controlo (111). Curiosamente, noutro estudo coorte, com doentes entre os 49 e 97 anos de idade, verificou-se o oposto. Os doentes com história prévia de enxaqueca sem aura, apresentavam arteríolas retinianas mais estreitas em comparação aos doentes sem enxaquecas. Os estreitamentos das arteríolas da retina podem resultar da vasoconstrição, o que sugere que o tónus arteriolar na retina e no córtex cerebral é anormal nos doentes com enxaqueca, principalmente com ESA (129).

Em outro estudo coorte, numa população entre os 45 e os 64 anos, foi observado conclusões semelhantes onde, mesmo excluído os fatores de risco cardiovasculares, existia associação entre EA e sinais de danos microvasculares na retina (130)

A cabeça do nervo ótico está exposta a stress, particularmente a lâmina crivosa (LC), estrutura semelhante a uma peneira localizada ao nível da esclerótica com grande rede de capilares que fornecem nutrição e oxigénio às células ganglionares da retina. Lesões na LC podem levar à deterioração das fibras do nervo ótico, podendo ser causadas, por exemplo, pela hipoperfusão associada aos ataques de enxaquecas (128,131).

Um estudo mostrou que os doentes com enxaqueca com e sem aura apresentavam espessuras de RNFL e LC mais finas como também a LC estava a uma maior profundidade em comparação com os indivíduos saudáveis. Provavelmente a razão destas alterações deve-se também a ataques vasospásticos isquémicos, pelas enxaquecas. O desgaste de LC pode ser um achado precoce de glaucoma em doentes com enxaqueca, sendo o exame oftalmológico completo uma ferramenta útil para detetar complicações isquémicas da enxaqueca (128).

De igual modo, os doentes com EA apresentam uma zona avascular foveal (ZAF) significativamente maior e uma densidade vascular superficial foveal reduzida em comparação com os indivíduos controlo. O aumento da área ZAF encontrada nos doentes com EA sugere a possibilidade de microangiopatia que afeta a retina, o que pode ser o resultado de eventos isquémicos microvasculares ou remodelação capilar adjacente à ZAF normal como é sugerido em outras doenças, como diabetes mellitus. A deteção da diminuição da densidade vascular nos doentes com enxaqueca com aura também apoia a hipótese de doença microvascular retiniana (132).

7.2.3 Alterações de microcirculação cutânea

Em doentes com EHF1 foi demonstrada a presença de alterações estruturais nos pequenos vasos. Foram encontradas alterações patológicas que se assemelham a oncoses, tipo de reação celular a lesões, que ocorre geralmente antes da morte da célula, caracterizada pela perda de controlo do volume pela célula, que conduz a uma expansão maciça do citosol e organelos intracelulares. A presença destas alterações nos vasos da pele e músculo esquelético sugere que outros vasos para além dos cerebrais apresentam danos em consequência de EHF1 (112).

As biópsias utilizadas foram realizadas durante o período interictal, o que sugere que estas alterações vasculares não são consequência direta dos ataques de enxaqueca, mas sim, possivelmente, de falhas ao nível dos canais de cálcio que provocam excitabilidade neuronal anormal, induzindo assim os episódios de enxaqueca. Igualmente, as desregulações das correntes de cálcio desempenham um papel importante no desenvolvimento de oncosse como também a presença de edema em imagens de ressonância magnética cerebral, em doentes com EHF1, apoiam esta teoria (112).

Em biópsias de pele e músculo de 40 doentes com enxaqueca, entre 8-58 anos, que apresentavam hiperintensidades difusas ou focais na substância branca por análise de ressonância magnética, a análise a nível estrutural revelou que cerca de 80% dos doentes apresentava alterações patológicas ao nível dos pequenos vasos, em que 15% destes apresentavam características morfológicas características com o diagnóstico de CADASIL (133). Nos restantes casos, as características morfológicas não correspondiam a nenhuma patologia conhecida. As alterações patológicas extracelulares mais frequentemente observadas foram estruturas vesiculares ou vacúolos na matriz extracelular. Em seis doentes, os microvasos mostraram apenas forma irregular e lúmen de vasos colapsado. Em três casos a lâmina basal estava espessa e noutros dois apresentava multiplicação das suas camadas. Estas alterações foram visíveis tanto em pequenas artérias como em capilares. A presença da lâmina basal espessada sugere perturbações nos compostos da matriz extracelular. É possível que este grupo de pacientes seja diagnosticado com colagenopatia ou laminopatia por exemplo, no futuro (133).

No entanto, a maioria destes doentes apresenta alterações ultra-estruturais não específicas nos vasos, tais como ativação endotelial, acumulação mitocondrial patológica, e edema celular. Estas alterações específicas não características são provavelmente secundárias a outras alterações bioquímicas ou funcionais. Algumas destas anomalias não específicas parecem ser do mecanismo fisiopatológico de uma determinada doença (133).

Neste tipo de doentes pode ser importante avaliar o risco de AVC isquémico e de outras doenças vasculares, pois o risco de AVC é maior em doentes que apresentam estas duas doenças do que separadamente. Possivelmente este grupo de doentes deveria ser o alvo de terapias especiais e outras estratégias preventivas que impediriam possíveis danos cerebrais (133).

Noutro estudo, por um método experimental em que foi realizado imagens 2D de parâmetros das pulsações sanguíneas através da utilização de uma câmara digital monocromática para a imagem de pulsação de sangue e uma câmara digital infravermelha para a imagem termográfica, analisou-se a microcirculação cutânea, em mulheres com enxaqueca, com idade média de 35,7 anos. Foi encontrado assimetria nas pulsações de sangue e fornecimento assíncrono de sangue, do lado direito e esquerdo da face, o que sugere a lateralização do fluxo sanguíneo na enxaqueca, durante o período interictal. Esta assimetria de fluxo sanguíneo pode estar associada a disfunção do controlo vascular autonómico devido a sensibilização central. A assincronia da perfusão do sangue facial é correlacionada com o lado da dor da cefaleia unilateral, o que pode ser útil como biomarcador no diagnóstico da doença (134). No mesmo estudo, em doentes com história familiar de enxaquecas (que não apresentavam a doença) revelavam um maior grau de amplitudes de assimetria da perfusão sanguínea facial em comparação com o grupo controlo, o que pode representar um fator de risco para o desenvolvimento desta patologia (134).

Noutro estudo, em doentes com idades entre os 18 e os 56 anos com enxaqueca, com e sem aura, de carácter predominantemente episódico da doença, observou-se uma grande heterogeneidade espaço-temporal na microcirculação cutânea, após provocação de capsaicina (fármaco que induz libertação de vasodilatadores pelas terminações nervosas aferentes) em comparação com indivíduos saudáveis. Para além disso verificou-se também assimetria na distribuição da perfusão entre as hemifases (135).

Contudo, existem alguns estudos em que indicam que não existe diferenças na reatividade microvascular, uma vez que não foram observadas alterações na perfusão induzida pela administração por de acetilcolina (i.e., libertador de NO), nitroprussiato de sódio (i.e., doador de NO) e CGRP ou por aquecimento local da pele. A diferença pode dever-se à utilização de dispositivos de menos sensíveis de análise da microcirculação cutânea dos doentes, como alguns modelos de laser Doppler (136,137).

Em 58 doentes com EA e ESA, foi realizado medições da velocidade de eritrócitos nos capilares das unhas, após provocação de frio, sendo observado paragem do fluxo sanguíneo devido a vasoespasmos, não ocorrendo diferença entre doentes com EA e ESA (138). Igualmente, o mesmo método foi utilizado em doentes após oito semanas de tratamento de profilaxia para as enxaquecas e apenas em um doente, a reação de vasoespasmos persistiu, o

que que pode indicar, que é um bom método de monitorização de eficácia de resposta de tratamento profilático (138)

A reação do fluxo sanguíneo da pele a calor, abaixo do limite da dor (43°C), ocorre em duas fases. A fase inicial é caracterizada por um aumento rápido do fluxo sanguíneo, mediado pelo arco reflexo sensitivo, neste período ocorre uma ativação das fibras C aferentes, libertando CGRP e substância P. A fase seguinte segue-se após um breve decréscimo seguido de um aumento lento do fluxo sanguíneo até chegar a um plateau. Esta fase é 70% dependente do efeito vasodilatador do NO endotelial sobre miócitos lisos (137).

A análise da microcirculação cutânea do sexo feminino, durante o período interictal, fora do período menstrual, com idade média de 40 anos, em comparação ao grupo controlo demonstrou disfunção vasomotora pois foi detetado uma diminuição da vasodilatação mediada pelo arco reflexo sensitivo e da vasodilatação dependente do endotélio, possivelmente pelo desenvolvimento de resistência dos miócitos aos vasodilatadores (CGRP, substância P e NO) (137).

Estes indivíduos têm uma diminuição de ambos os dois picos de aumento do fluxo sanguíneo, como também, apresentam alterações no tempo para atingir estes dois picos. Para o primeiro pico há uma diminuição do tempo, que pode dever-se à rápida libertação de vasodilatadores pelas fibras C nervosas. Em seguida, existe um aumento do intervalo de tempo necessário para atingir o segundo pico, devido a capacidade endotelial de libertar NO mais lentamente (137).

7.2.4 Alterações de microcirculação coronária

Foram ainda notadas alterações na microcirculação coronária, em que doentes com enxaqueca apresentaram valores de reserva de fluxo coronário (RFC) inferiores aos grupos de controlo, como também outros parâmetros de função diastólica alterados. Tal indica uma associação independente entre a enxaqueca e disfunção microvascular coronária, independente do estado metabólico dos doentes. Neste estudo, os valores de RFC eram inferiores nos doentes com EA em comparação com os doentes com ESA, mas não estatisticamente significativos devido ao número reduzido de indivíduos utilizados (139).

8. Conclusão

A enxaqueca é uma doença crónica que afeta uma grande parte da população, com grande grau de incapacidade. Existem diversas opções terapêuticas para esta doença, o que permite um melhor controlo com um incremento da qualidade de vida dos doentes. No entanto, continuam por vezes a ser insuficientes, possivelmente por não conseguirem atuar nos diversos mecanismos fisiopatológicos conhecidos.

A área da microcirculação apresenta um futuro promissor para investigação sobre a fisiopatologia e tratamento da enxaqueca. Por um lado, a microcirculação mostra ter impacto em alguns componentes da fisiopatologia da enxaqueca como a sensibilização das aferentes trigeminovasculares, como também, parece estar relacionada com características da enxaqueca como a unilateralidade de sintomas, evidenciada pelos dados de assimetria de fluxo sanguíneo da microcirculação cutânea da face de doentes com enxaqueca. Estes dados sugerem a investigação dos mecanismos fisiopatológicos e de novos tratamentos deva abordar a disfunção microcirculatória.

Bibliografia

1. World Health Organization. Fact sheets of headache disorders [Internet]. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders>. 2016 [cited 2022 Aug 28]. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders>
2. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet* 2020 Oct;396(10258):1204–22
3. Buse DC, Loder EW, Gorman JA, Stewart WF, Reed ML, Fanning KM, et al. Sex differences in the prevalence, symptoms, and associated features of migraine, probable migraine and other severe headache: Results of the American Migraine prevalence and prevention (AMPP) study. *Headache*. 2013 Sep;53(8):1278–99.
4. Burch RC, Buse DC, Lipton RB. Migraine: Epidemiology, Burden, and Comorbidity. Vol. 37, *Neurologic Clinics*. W.B. Saunders; 2019. p. 631–49.
5. Stovner LJ, Hagen K. Prevalence, burden, and cost of headache disorders. *Curr Opin Neurol* [Internet]. 2006;19:281–5. Available from: <http://www.who.int/>
6. Arkink EB, Terwindt GM, de Craen AJM, Konishi J, van der Grond J, van Buchem MA, et al. Infratentorial Microbleeds: Another Sign of Microangiopathy in Migraine. *Stroke*. 2015 Jul 4;46(7):1987–9.
7. Aurora SK, Kulthia A, Barrodale PM. Mechanism of chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2011 Feb;15(1):57–63.
8. Sociedade Portuguesa de Neurologia. Classificação Internacional de Cefaleias- 3ª Edição. 2018;18(2).
9. Gene Cards. CACNA1A Gene - Calcium Voltage-Gated Channel Subunit Alpha1 A [Internet]. [cited 2022 Aug 28]. Available from: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CACNA1A>
10. Gene Cards. SCN1A Gene - Sodium Voltage-Gated Channel Alpha Subunit 1 [Internet]. [cited 2022 Aug 28]. Available from: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=SCN1A&keywords=SCN1A>
11. Viana M, Tronvik EA, Do TP, Zecca C, Hougaard A. Clinical features of visual migraine aura: A systematic review. Vol. 20, *Journal of Headache and Pain*. BioMed Central Ltd.; 2019.
12. van Dongen RM, Haan J. Symptoms related to the visual system in migraine. Vol. 8, *F1000Research*. F1000 Research Ltd; 2019.
13. Cutrer FM, Huerter K. Migraine aura. Vol. 13, *Neurologist*. 2007. p. 118–25.
14. MacGregor EA. Diagnosing migraine. *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care*. 2016 Oct;42(4):287–287.

15. Bigal ME, Lipton RB. Concepts and mechanisms of migraine chronification. *Headache*. 2008 Jan;48(1):7–15.
16. Spekker E, Tanaka M, Szabó Á, Vécsei L. Neurogenic Inflammation: The Participant in Migraine and Recent Advancements in Translational Research. Vol. 10, *Biomedicines*. MDPI; 2022.
17. Aggarwal M, Puri V, Puri S. Serotonin and CGRP in migraine. Vol. 19, *Annals of Neurosciences*. 2012. p. 88–94.
18. Hoskin LK, Bulmer DCE, Goadsby PJ. Fos expression in the trigeminocervical complex of the caT after stimulation of the superior sagitta sinus is reduced by L-NAME. 1999;
19. Rahmann A, Wienecke T, Hansen JM, Fahrenkrug J, Olesen J, Ashina & M, et al. Vasoactive intestinal peptide causes marked cephalic vasodilation, but does not induce migraine. *Cephalalgia*. 2008;28:226–36.
20. Schoonman GG, van der Grond J, Kortmann C, van der Geest RJ, Terwindt GM, Ferrari MD. Migraine headache is not associated with cerebral or meningeal vasodilatation - A 3T magnetic resonance angiography study. *Brain*. 2008 Aug;131(8):2192–200.
21. Pietrobon D, Moskowitz MA. Pathophysiology of migraine. Vol. 75, *Annual Review of Physiology*. 2013. p. 365–91.
22. Nosedá R, Kainz V, Jakubowski M, Gooley JJ, Saper CB, Digre K, et al. A neural mechanism for exacerbation of headache by light. *Nat Neurosci*. 2010 Feb 18;13(2):239–45.
23. Edvinsson L. Tracing neural connections to pain pathways with relevance to primary headaches. Vol. 31, *Cephalalgia*. 2011. p. 737–47.
24. Reuter U, Bola H, Jansen-Olesen I, Chiarugi A, Sanchez del Rio M, Letournreau Richard. Delayed inflammation in rat meninges: implications for migraine pathophysiology. *Brain*. 2001;124:2490–502.
25. Edelmayer RM, Vanderah TW, Majuta L, En-Tan Z, Fioravanti B, de Felice M, et al. Medullary pain facilitating neurons mediate allodynia in Headache-Related pain. *Ann Neurol*. 2009 Feb;65(2):184–93.
26. Burstein R, Cutrer MF, Yarnitsky D. The development of cutaneous allodynia during a migraine attack Clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine. Vol. 123, *Brain*. 2000.
27. Benemei S, Fusi C, Trevisan G, Geppetti P. The TRPA1 channel in migraine mechanism and treatment. *British Journal of Pharmacology* 2013;(171):2552–67.
28. Fernandes ES, Fernandes MA, Keeble JE. The functions of TRPA1 and TRPV1: Moving away from sensory nerves. Vol. 166, *British Journal of Pharmacology*. John Wiley and Sons Inc.; 2012. p. 510–21.

29. Nicoletti P, Trevisani M, Manconi M, Gatti R, de Siena G, Zagli G, et al. Ethanol causes neurogenic vasodilation by TRPV1 activation and CGRP release in the trigeminovascular system of the guinea pig. *Cephalalgia*. 2008 Jan;28(1):9–17.
30. Nassini R, Materazzi S, Vriens J, Prenen J, Benemei S, de Siena G, et al. The “headache tree” via umbellulone and TRPA1 activates the trigeminovascular system. *Brain*. 2012;135(2):376–90.
31. Kunkler PE, Ballard CJ, Oxford GS, Hurley JH. TRPA1 receptors mediate environmental irritant-induced meningeal vasodilatation. *Pain*. 2011 Jan;152(1):38–44.
32. Trevisani M, Smart D, Gunthorpe MJ, Tognetto M, Barbieri M, Campi B, et al. Ethanol elicits and potentiates nociceptor responses via the vanilloid receptor-1. *Nat Neurosci*. 2002 Jun 1;5(6):546–51.
33. Russell FA, King R, Smillie SJ, Kodji X, Brain SD. Calcitonin Gene-Related Peptide: Physiology and Pathophysiology. *Physiol Rev* 2014;94:1099–142.
34. Levy D, Burstein R, Strassman AM. Calcitonin gene-related peptide does not excite or sensitize meningeal nociceptors: Implications for the pathophysiology of migraine. *Ann Neurol*. 2005 Nov;58(5):698–705.
35. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive Peptide Release in the Extracerebral Circulation of Humans During Migraine Headache. *American Neurological Association* . 1990;28:183–7.
36. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev* [Internet]. 2017;97:553–622. Available from: www.prv.org
37. Cernuda-Morollón E, Larrosa D, Ramón C, Vega J, Martínez-Camblor P, Pascual J. Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine [Internet]. 2013. Available from: www.neurology.org
38. Charles A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. Vol. 17, *The Lancet Neurology*. Lancet Publishing Group; 2018. p. 174–82.
39. Geppetti P, Rossi E, Chiarugi A, Benemei S. Antidromic vasodilatation and the migraine mechanism. Vol. 13, *Journal of Headache and Pain*. 2012. p. 103–11.
40. Ho TW, Ferrari MD, Dodick DW, Galet V, Kost J, Fan X, et al. Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: a randomised, placebo-controlled, parallel-treatment trial. *Lancet* 2008;372:2215–23
41. Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB, Iversen HK, Sperling B, Olesen & J. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia*. 2002;22:54–61.
42. A Ottosson, L Edvinsson. Release of Histamine from dural mast cells by substance P and calcitonin gene-related peptide. *Cephalalgia*. 1997;17:166–74.

43. Summ O, Charbit AR, Andreou AP, Goadsby PJ. Modulation of nociceptive transmission with calcitonin gene-related peptide receptor antagonists in the thalamus. *Brain*. 2010;133(9):2540–8.
44. Fischer MJM, Koulchitsky S, Messlinger K. The nonpeptide calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN4096BS lowers the activity of neurons with meningeal input in the rat spinal trigeminal nucleus. *Journal of Neuroscience*. 2005 Jul 22;25(25):5877–83.
45. Gursoy-Ozdemir Y, Qiu J, Matsuoka N, Bolay H, Bermpohl D, Jin H, et al. Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9. *Journal of Clinical Investigation*. 2004 May;113(10):1447–55.
46. Charles AC, Baca SM. Cortical spreading depression and migraine. Vol. 9, *Nature Reviews Neurology*. 2013. p. 637–44.
47. van den Maagdenberg AMJM, Pietrobon D, Pizzorusso T, Kaja S, Broos LAM, Cesetti T, et al. A Cacna1a Knockin Migraine Mouse Model with Increased Susceptibility to Cortical Spreading Depression. Vol. 41, *Neuron*. 2004.
48. Leo L, Gherardini L, Barone V, de Fusco M, Pietrobon D, Pizzorusso T, et al. Increased susceptibility to cortical spreading depression in the mouse model of Familial hemiplegic migraine type 2. *PLoS Genet*. 2011 Jun;7(6).
49. Eikermann-Haerter K, Dileköz E, Kudo C, Savitz SI, Waeber C, Baum MJ, et al. Genetic and hormonal factors modulate spreading depression and transient hemiparesis in mouse models of familial hemiplegic migraine type 1. *Journal of Clinical Investigation*. 2009 Jan 5;119(1):99–109.
50. Brennan KC, Reyes MR, Valdés HEL, Arnold AP, Charles AC. Reduced threshold for cortical spreading depression in female mice. *Ann Neurol*. 2007 Jun;61(6):603–6.
51. Hansen JM, Lipton RB, Dodick DW, Silberstein SD, Saper JR, Aurora SK, et al. Migraine headache is present in the aura phase A prospective study [Internet]. 2012. Available from: www.neurology.org
52. Sacco S, Ricci S, Degan D, Carolei A. Migraine in women: The role of hormones and their impact on vascular diseases. Vol. 13, *Journal of Headache and Pain*. 2012. p. 177–89.
53. MB Russel, BK Rasmussen, K Fenger, J Olesen. Migraine without aura and migraine with aura are distinct clinical entities. *Cephalgia*. 1996;16:239–45.
54. Dzoljic E, Sipetic S, Vlajinac H, Marinkovic J, Brzakovic B, Pokrajac M, et al. Prevalence of Menstrually Related Migraine and Nonmigraine Primary Headache in Female Students of Belgrade University. *Headache*. 2002;42:185–93.
55. Johannes C, Linet M, Stewart W, Celentano D, Lipton R, Szklo M, et al. Relationship of headache to phase of the menstrual cycle among young women: A daily diary study. *Neurology*. 1995;45:1076–82.

56. Stewart WF, Lipton ; R B, Chee ; E, Sawyer ; J, Silberstein SD, Stewart WF, et al. Menstrual cycle and headache in a population sample of migraineurs. *Neurology*. 2000;55:1517–23.
57. Granella F, Sances G, Pucci E, Nappi RE, Ghiotto N, Nappi & G, et al. Migraine with aura and reproductive life events: a case control study. *Cephalgia*. 2000;20:701–7.
58. Kvisvik EV, Stovner LJ, Helde G, Bovim G, Linde M. Headache and migraine during pregnancy and puerperium: The MIGRA-study. *Journal of Headache and Pain*. 2011 Aug;12(4):443–51.
59. Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, Juang KD, Wang ; Peng-Hui. Migraine Prevalence During Menopausal Transition. *Headache*. 2003;43:470–8.
60. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Gracia CR, Kapoor S. Symptoms in the Menopausal Transition Hormone and Behavioral Correlates. Vol. 111, *OBSTETRICS & GYNECOLOGY*. 2008.
61. Mattsson P. Hormonal Factors in Migraine: A Population-Based Study of Women Aged 40 to 74 Years. *Headache*. 2003;43:27–35.
62. Matteis M, Troisi E, Calabresi P, Bernardi G, Silvestrini M. Sex-hormone-related events in migrainous females. A clinical comparative study between migraine with aura and migraine without aura. *Cephagia*. 1995;15:140–4.
63. MacGregor E, Frith A, Ellis J, Aspinall L, Hackshaw A. Incidence of migraine relative to menstrual cycle phases of rising and falling estrogen From the City of London Migraine Clinic (E [Internet]. *J.E*. 2006. Available from: www.neurology.org
64. Edwards HE, Mcintyre Burnham W, Mendonca A, Bowlby DA, Maclusky NJ. Steroid hormones affect limbic afterdischarge thresholds and kindling rates in adult female rats Vol. 838, *Brain Research*. 1999.
65. Rogawski MA. Common Pathophysiologic Mechanisms in Migraine and Epilepsy. *American Medical Association* 2008;65:709–14.
66. Petraglia F, Martignoni E, Sola D, Cicoli C, Facchinetti F, Nappi G, et al. Evaluation of central opioid tonus in menstrual migraine. *Cephalgia* . 1983;Suppl 1:98–100.
67. Maher BH, Griffiths LR. Identification of molecular genetic factors that influence migraine. Vol. 285, *Molecular Genetics and Genomics*. 2011. p. 433–46.
68. Mathew NT, Reuveni U, Perez F. Transformed or Evolutive Migraine. *Headache*. 1987;27:102–6.
69. May A, Schulte LH. Chronic migraine: Risk factors, mechanisms and treatment. Vol. 12, *Nature Reviews Neurology*. Nature Publishing Group; 2016. p. 455–64.
70. Becerra L, Bishop J, Barmettler G, Xie Y, Navratilova E, Porreca F, et al. Triptans disrupt brain networks and promote stress-induced CSD-like responses in cortical and subcortical areas. *J Neurophysiol* 2016;115:208–17.
71. Bigal ME, Kurth T, Hu H, Santanello N, Lipton RB. Migraine and cardiovascular disease Possible mechanisms of interaction. *Nuerology* . 2009;72:1864–71.

72. Lipton RB, Bigal ME. Migraine and cardiovascular disease: Is there a link?: Commentary. Vol. 3, *Nature Clinical Practice Neurology*. 2007. p. 74–5.
73. Silberstein SD. Preventive Migraine Treatment. *Continuum*. 2015;21(4):973–89.
74. Ong JJY, de Felice M. Migraine Treatment: Current Acute Medications and Their Potential Mechanisms of Action. Vol. 15, *Neurotherapeutics*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2018. p. 274–90.
75. Diener HC, Tassorelli C, Dodick DW, Silberstein SD, Lipton RB, Ashina M, et al. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of acute treatment of migraine attacks in adults: Fourth edition. *Cephalalgia*. 2019 May 1;39(6):687–710.
76. Pardutz A, Schoenen J. NSAIDs in the acute treatment of migraine: A review of clinical and experimental data. Vol. 3, *Pharmaceuticals*. MDPI AG; 2010. p. 1966–87.
77. Derry S, Moore RA. Paracetamol (acetaminophen) with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Vol. 2017, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2013.
78. Diener HC, Pfaffenrath V, Pageler L, Peil H, Aicher B. The fixed combination of acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine is more effective than single substances and dual combination for the treatment of headache: A multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study. *Cephalalgia*. 2005 Oct;25(10):776–87.
79. Silberstein SD, Freitag FG, Rozen TD, Kudrow DB, Hewitt DJ, Jordan DM, et al. Tramadol/acetaminophen for the treatment of acute migraine pain: Findings of a randomized, placebo-controlled trial. *Headache*. 2005;45(10):1317–27.
80. Brandes JL, Kudrow D, Cady R, Tiseo PJ, Sun W, Sikes CR. Eletriptan in the early treatment of acute migraine: Influence of pain intensity and time of dosing. *Cephalalgia*. 2005 Sep;25(9):735–42.
81. Lipton RB, Munjal S, Buse DC, Bennett A, Fanning KM, Burstein R, et al. Allodynia Is Associated With Initial and Sustained Response to Acute Migraine Treatment: Results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache*. 2017 Jul 1;57(7):1026–40.
82. Negro A, Martelletti P. Novel synthetic treatment options for migraine. Vol. 22, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. Taylor and Francis Ltd.; 2021. p. 907–22.
83. Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, Diener HC, Mitsikostas DD, Sinclair AJ, et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. Vol. 17, *Nature Reviews Neurology*. Nature Research; 2021. p. 501–14.
84. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari M. Migraine- Current Understanding and Treatment Vol. 346, *N Engl J Med*. 2002.
85. Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlöf C, Pascual J, Láinez M, Henry P, et al. Ergotamine in the acute treatment of migraine A review and European consensus. Vol. 123, *Brain*. 2000.

86. Nelson DL, Phebus LA, Johnson KW, Wainscott DB, Cohen ML, Calligaro DO, et al. Preclinical pharmacological profile of the selective 5-HT_{1F} receptor agonist lasmiditan. *Cephalalgia*. 2010 Oct;30(10):1159–69.
87. Charlesworth BR, Dowson AJ, Purdy A, Becker WJ, Boes-Hansen S, Färkkilä M. Speed of Onset and Efficacy of Zolmitriptan Nasal Spray in the Acute Treatment of Migraine A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study versus Zolmitriptan Tablet. Vol. 17, *CNS Drugs*. 2003.
88. Sprenger T, Viana M, Tassorelli C. Current prophylactic medications for migraine and their potential mechanisms of action. *Neurotherapeutics*. 2018 Apr 18;15(2):313–23.
89. Parikh SK, Silberstein SD. Current Status of Antiepileptic Drugs as Preventive Migraine Therapy. Vol. 21, *Current Treatment Options in Neurology*. Current Science Inc.; 2019.
90. Silberstein SD. Topiramate in Migraine Prevention: A 2016 Perspective. *Headache*. 2017 Jan 1;57(1):165–78.
91. Dodick DW. A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. *Headache*. 2018 May 1;58:4–16.
92. Ashina M, Buse DC, Ashina H, Pozo-Rosich P, Peres MFP, Lee MJ, et al. Migraine: integrated approaches to clinical management and emerging treatments. Vol. 397, *The Lancet*. Elsevier B.V.; 2021. p. 1505–18.
93. Chronicle EP, Mulleners WM. Anticonvulsant drugs for migraine prophylaxis. Vol. 2004, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2004.
94. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Antiepileptics other than gabapentin, pregabalin, topiramate, and valproate for the prophylaxis of episodic migraine in adults (Review). *The Cochrane Library* 2014;(6).
95. Ozyalcin SN, Koknel Talu G, Kiziltan E, Yucel B, Ertas M, Disci R. The Efficacy and Safety of Venlafaxine in the Prophylaxis of Migraine.
96. Lambru G, Andreou AP, Guglielmetti M, Martelletti P. Emerging drugs for migraine treatment: an update. Vol. 23, *Expert Opinion on Emerging Drugs*. Taylor and Francis Ltd; 2018. p. 301–18.
97. Mavridis T, Deligianni CI, Karagiorgis G, Daponte A, Breza M, Mitsikostas DD. Monoclonal antibodies targeting cgrp: From clinical studies to real-world evidence—what do we know so far? Vol. 14, *Pharmaceuticals*. MDPI AG; 2021.
98. Bigal ME, Dodick DW, Rapoport AM, Silberstein SD, Ma Y, Yang R, et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol*. 2015 Nov 1;14(11):1081–90.
99. Bigal ME, Edvinsson L, Rapoport AM, Lipton RB, Spierings ELH, Diener HC, et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of chronic migraine: A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol*. 2015 Nov 1;14(11):1091–100.

100. Brandes JL, Kudrow D, Yeung PP, Sakai F, Aycardi E, Blankenbiller T, et al. Effects of fremanezumab on the use of acute headache medication and associated symptoms of migraine in patients with episodic migraine. *Cephalalgia*. 2020 Apr 1;40(5):470–7.
101. Schrader H, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril): randomised, placebo controlled, crossover study.
102. Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic Treatment of Migraine With an Angiotensin II Receptor Blocker A Randomized Controlled Trial
103. Stovner LJ, Linde M, Gravdahl GB, Tronvik E, Aamodt AH, Sand T, et al. A comparative study of candesartan versus propranolol for migraine prophylaxis: A randomised, triple-blind, placebo-controlled, double cross-over study. *Cephalalgia*. 2014;34(7):523–32.
104. Lampl C, Katsarava Z, Diener HC, Limmroth V. Lamotrigine reduces migraine aura and migraine attacks in patients with migraine with aura. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Dec;76(12):1730–2.
105. Kaube H, Herzog J, Kaufer T, Dichgans M, Diener HC. Aura in some patients with familial hemiplegic migraine can be stopped by intranasal ketamine. *Neurology*. 2000;(55):139–41.
106. Limmroth V, Biondi D, Pfeil J, Schwalen S. Topiramate in patients with episodic migraine: Reducing the risk for chronic forms of headache. *Headache*. 2007 Jan;47(1):13–21.
107. Mei D, Ferraro D, Zelano G, Capuano A, Vollono C, Gabriele C, et al. Topiramate and triptans revert chronic migraine with medication overuse to episodic migraine. *Clin Neuropharmacol*. 2006 Sep;29(5):269–75.
108. Dodick DW. Botulinum Neurotoxin for the Treatment of Migraine and Other Primary Headache Disorders: From Bench to Bedside. *Headache*. 2003;43:25–33.
109. Andreou AP, Holland PR, Akerman S, Summ O, Fredrick J, Goadsby PJ. Transcranial magnetic stimulation and potential cortical and trigeminothalamic mechanisms in migraine. *Brain*. 2016 Jul 1;139(7):2002–14.
110. Parikh SK, Silberstein SD. Preventive Treatment for Episodic Migraine. Vol. 37, *Neurologic Clinics*. W.B. Saunders; 2019. p. 753–70.
111. Wen KX, Mutlu U, Ikram MK, Kavousi M, Klaver CCW, Tiemeier H, et al. The retinal microcirculation in migraine: The Rotterdam Study. *Cephalalgia*. 2018 Apr 1;38(4):736–43.
112. Dziewulska D, Kierdaszuk B. Ultrastructural changes in microvessels in familial hemiplegic migraine with CACNA1A mutation. *Clin Neuropathol*. 2018 Nov 1;37(6):283–7.
113. Dalkara T, Nozari A, Moskowitz MA. Migraine aura pathophysiology: the role of blood vessels and microembolisation. Vol. 9, *The Lancet Neurology*. Lancet Publishing Group; 2010. p. 309–17.

114. Agostoni E, Rigamonti A. Migraine and small vessel diseases. *Neurological Sciences*. 2012 May;33(SUPPL. 1):51–4.
115. Tuominen S, Miao Q, Kurki T, Tuisku S, Pöyhönen M, Kalimo H, et al. Positron emission tomography examination of cerebral blood flow and glucose metabolism in young CADASIL patients. *Stroke*. 2004;35(5):1063–7.
116. Gobron C, Vahedi K, Vicaut E, Stucker O, Laemmel E, Baudry N, et al. Characteristic features of in vivo skin microvascular reactivity in CADASIL. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2007;27(2):250–7.
117. Pfefferkorn T, von Stuckrad-Barre S, Herzog J, Gasser T, Hamann GF, Dichgans M. Reduced Cerebrovascular CO₂ Reactivity in CADASIL A Transcranial Doppler Sonography Study [Internet]. 2001. Available from: <http://www.strokeaha.org>
118. Lanfranconi S, Markus HS. COL4A1 mutations as a monogenic cause of cerebral small vessel disease: A systematic review. Vol. 41, *Stroke*. 2010.
119. Sutherland HG, Griffiths LR. Genetics of Migraine: Insights into the Molecular Basis of Migraine Disorders. Vol. 57, *Headache*. Blackwell Publishing Inc.; 2017. p. 537–69.
120. Viola S, Viola P, Litterio P, Buongarzone MP, Fiorelli L. Stroke risk and migraine: Near-infrared spectroscopy study. *Neurological Sciences*. 2012 May;33(SUPPL. 1):173–5.
121. Gramer G, Weber BHF, Gramer E. Migraine and vasospasm in glaucoma: Age-related evaluation of 2027 patients with glaucoma or ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015 Dec 1;56(13):7999–8007.
122. Dreier JP, Kleeberg JÈ, Petzold G, Priller J, Èller OW, Orzechowski HD, et al. Endothelin-1 potently induces Leão’s cortical spreading depression in vivo in the rat. A model for an endothelial trigger of migrainous aura? *Brain*. 2002;125:102–12.
123. Brennan KC, Beltrán-Parrazal L, López-Valdés HE, Theriot J, Toga AW, Charles AC. Distinct vascular conduction with cortical spreading depression. *J Neurophysiol*. 2007 Jun;97(6):4143–51.
124. Viola S, Viola P, Litterio P, Buongarzone MP, Fiorelli L. Pathophysiology of migraine attack with prolonged aura revealed by transcranial Doppler and near infrared spectroscopy. *Neurological Sciences*. 2010 Jun;31(SUPPL.1).
125. Viola S, Viola P, Buongarzone MP, Fiorelli L, Cipulli M, Litterio P. Microvascular vasospasm of cerebral cortex in prolonged aura migraine. Vol. 39, *Neurological Sciences*. Springer-Verlag Italia s.r.l.; 2018. p. 95–6.
126. Viola S, Viola P, Buongarzone MP, Fiorelli L, Litterio P. The increased distensibility of the wall of cerebral arterial network may play a role in the pathogenic mechanism of migraine headache. In: *Neurological Sciences*. Springer-Verlag Italia s.r.l.; 2014.
127. Peng KP, May A. Redefining migraine phases – a suggestion based on clinical, physiological, and functional imaging evidence. *Cephalalgia*. 2020 Jul 1;40(8):866–70.

128. Sirakaya E, Kucuk B, Agadayi A, Yilmaz N. Evaluation of the lamina cribrosa thickness and depth in patients with migraine. *Int Ophthalmol*. 2020 Jan 1;40(1):89–98.
129. Liew G, Mitchell P, Tien YW, Jie JW. Retinal vascular caliber and migraine: The blue mountains eye study. *Headache*. 2006 Jun;46(6):997–1004.
130. Rose K, Wong T, Carson A, Couper D, Klein R, Sharrett MA. Migraine and retinal microvascular abnormalities The Atherosclerosis Risk in Communities Study. 2007.
131. Gipponi S, Scaroni N, Venturelli E, Forbice E, Rao R, Liberini P, et al. Reduction in retinal nerve fiber layer thickness in migraine patients. *Neurological Sciences*. 2013 Jun;34(6):841–5.
132. Chang MY, Phasukkijwatana N, Garrity S, Pineles SL, Rahimi M, Sarraf D, et al. Foveal and peripapillary vascular decrement in migraine with aura demonstrated by optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017 Oct 1;58(12):5477–84.
133. Dziewulska D, Lewandowska E, Domitrz I, Acewicz A. The spectrum of microvascular ultrastructural changes in the subpopulation of patients with migraine and cerebral white matter hyperintensities on MRI. *Folia Neuropathol*. 2021;59(3):263–70.
134. Zaproudina N, Teplov V, Nippolainen E, Lipponen JA, Kamshilin AA, Närhi M, et al. Asynchronicity of facial blood perfusion in migraine. *PLoS One*. 2013 Dec 4;8(12).
135. Kamshilin AA, Volynsky MA, Khayrutdinova O, Nurkhametova D, Babayan L, Amelin A v., et al. Novel capsaicin-induced parameters of microcirculation in migraine patients revealed by imaging photoplethysmography. *Journal of Headache and Pain*. 2018 Dec 1;19(1).
136. Edvinsson ML, Edvinsson L. Comparison of CGRP and NO responses in the human peripheral microcirculation of migraine and control subjects. *Cephalalgia*. 2008 May;28(5):563–6.
137. Plinta A, Tretjakovs P, Logina I, Miķelsone I, Blumfelds L, Bahs G. Influence of Migraine on Axon Reflex-Mediated and Endothelial-Dependent Vasodilatation in the Skin. *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences, Section B: Natural, Exact, and Applied Sciences*. 2021 Jun 1;75(3):194–9.
138. Hegyalijai T, Meienberg O, Dubler B, Gasser P. Cold-Induced Acal Vasospasm in Migrain as Assessed by Nailfoild Video-Microscopy:Prevalence and Responce to Migraine Prophylaxis. Westminster Publications, Inc; 1997.
139. Aslan G, Sade LE, Yetis B, Bozbas H, Eroglu S, Pirat B, et al. Flow in the left anterior descending coronary artery in patients with migraine headache. In: *American Journal of Cardiology*. 2013. p. 1540–4.