

## FISIOPATOLOGIA DAS CEFALÉIAS DE ORIGEM DIETÉTICA\*

### PHYSIOPATHOLOGY OF DIETETIC HEADCHES

Sérgio Paulo Bydlowski\*\*

**RESUMO:** os fatores dietéticos que levam ao aparecimento de cefaléias são analisados. São considerados também os defeitos bioquímicos que causam deficiência na metabolização e eliminação de substâncias desencadeadoras de cefaléia.

**UNITERMOS:** cefaléia, tiramina, monoamino-oxidase, fenolsulfotransferase, nitrito, glutamato, álcool etílico.

**SUMMARY:** The dietetic factors that lead to headache are reviewed. Also the participation of biochemical defects in the metabolism and elimination of compounds that originate headache is considered.

**KEY WORDS:** Headache, tyramine, monoamine oxidase, phenolsulphotransferase, nitrite, glutamate, ethyl alcohol.

É antiga a associação observada entre ingestão de alimentos e cefaléia. Sua patogênese é incompletamente compreendida. Sob o ponto de vista corrente, certas substâncias químicas promoveriam um distúrbio vasomotor, envolvendo mecanismos centrais, humorais e vasculares, tendo o sistema da artéria carótida como o órgão-alvo final de eventos imunológicos, neurológicos e mesmo psicológicos. Sob este aspecto, receptores da parede arterial seriam estimulados ou inibidos, o que causaria vasodilatação e resultaria na percepção da dor. Entretanto, como quem possui a capacidade de regulação da motricidade vascular é o sistema nervoso central, além da ação direta no músculo liso vascular, certas substâncias poderiam modificar a reatividade do vaso por intermédio de mecanismos encefálicos. Em seguida, examinaremos alguns fatores dietéticos que podem causar cefaléia.

#### 1. NITRITO

Muitas pessoas apresentam graus variados de cefaléia, minutos ou horas após a ingestão de salsichas ou outros produtos contendo carne com conservantes. É a chamada "cefaléia do cachorro-quente".

As evidências implicam o conteúdo de nitrito destas salchichas como a causa das cefaléias. Os pacientes que a apresentam são sensíveis a quantidades extremamente pequenas de nitrito de sódio.

A observação de que conservantes contendo nitrato causam cor vermelha em carnes levou ao uso deliberado deste produto, em concentrações fixas, para a conservação e a obtenção de uma coloração mais uniforme do produto. Posteriormente, verificou-se que o agente corante não era o

nitrato, mas sim o nitrito que era formado na carne por redução química e bacteriana do nitrato; o nitrito formado e seu produto de decomposição, o óxido nítrico, reagem com a mioglobina e com a hemoglobina formando compostos avermelhados.<sup>1</sup> O cozimento, assim como o armazenamento, levam à redução do conteúdo de nitrito.

#### 2. GLUTAMATO

Aproximadamente 30% das pessoas que ingerem comida chinesa relatam reações adversas que compõem a "síndrome do restaurante chinês", das quais a cefaléia é uma das mais constantes.<sup>2</sup> O precipitante químico desta síndrome é o glutamato monossódico, um dos ingredientes ativos do molho de soja, e utilizado como aditivo a estas comidas devido às suas propriedades de aumentar o sabor.

As razões do glutamato produzir cefaléia não são claras. Apesar de suas ações sobre a parede arterial não serem conhecidas, foi sugerido que o glutamato levaria à citada síndrome por induzir a liberação de acetil-colina.<sup>3</sup>

#### 3. ÁLCOOL ETÍLICO

Bebidas alcoólicas representam a segunda causa mais comum de cefaléia de origem dietética (cefaléia do coquetel), vindo logo após o chocolate.<sup>4</sup> A cefaléia usualmente aparece 30 a 45 minutos após o consumo de álcool, o que corresponde ao tempo que o álcool leva para dilatar as artérias da pele. Porém, como o álcool tem muito pouco efeito no fluxo sanguíneo cerebral ou muscular, a vasodilatação não é, provavelmente, o modo pelo qual provoca a cefaléia. Além disto, os fenômenos que ocorrem durante a síndrome da ressaca se dão várias horas após a ingestão do

\* Trabalho realizado na Disciplina de Fisiologia da Faculdade de Medicina do ABC e apresentado no VIII Congresso Médico-Universitário do ABC.

\*\* Professor Assistente da Disciplina de Fisiologia, Faculdade de Medicina do ABC. Professor Assistente de Fisiologia e Fisiopatologia, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

álcool, quando seus níveis teciduais já estão muito baixos por ele ter sido metabolizado; desta maneira, um possível mecanismo de ação seria sua interferência com a auto-regulação cerebral.

Por outro lado, muitos bebedores sociais acreditam que há diferenças tanto no tocante à intoxicação quanto à ressaca que resultam da ingestão de diferentes bebidas. Muitos coquetéis contêm grande número de outras substâncias, além do álcool. Deste modo, bebidas como o conhaque e o bourbon parecem provocar maiores e mais numerosas ressacas que a vodca, por exemplo. As principais substâncias farmacologicamente ativas presentes na bebida são os aldeídos, o metanol e os álcoois formados durante o processo de fermentação (isobutírico, isoamílico, e outros). Como e se estas substâncias produziram cefaléia, alterando as conseqüências metabólicas da oxidação do álcool, não é conhecido. Deve-se notar que estas substâncias estão presentes na bebida em quantidades muito pequenas.

Também foi apontada como agente causal da ressaca a eliminação retardada de produtos metabólicos da oxidação do álcool, tendo sido encontrados níveis sanguíneos elevados de piruvato, mas não de lactato ou acetoaldeído em indivíduos com esta síndrome.

A depressão do turnover cerebral de serotonina, causada por altos níveis sanguíneos de álcool, também pode ser relevante, tomando-se em conta a implicação da serotonina na gênese da enxaqueca.

#### 4. AMINAS

Em 1925, Curtis-Brown<sup>5</sup> propôs uma teoria sobre a gênese da enxaqueca, na qual sugeria que todos os alimentos contendo nitrogênio, de origem animal ou vegetal, continham um veneno proteico em potencial. Citou, em particular, carne, peixe, aves domésticas, ovos, leite, queijo, frutas, café, chá, chocolate, álcool, tomates e cogumelos, como potentes fatores precipitantes. Obviamente, a exclusão destes alimentos levaria a uma certa monotonia dietética. Porém, é sabido que, principalmente, chocolate, queijos e frutas cítricas são os mais citados (pelos pacientes) fatores desencadeantes da cefaléia dietética.

Os estudos pioneiros em relação à enxaqueca dietética foram os de Edda Hanington,<sup>6</sup> que associou a enxaqueca dietética à resposta ao queijo, ou seja, à reação de cefaléia e hipertensão que certos pacientes tratados com inibidores da mono-amino-oxidase (MAO) apresentavam quando ingeriam certos alimentos ricos em tiramina, como o queijo.<sup>7</sup> A tiramina é uma amina vasoativa derivada da tirosina, existente em vários tipos de alimentos.

Esta e outras pesquisas foram realizadas através de questionários que eram entregues aos pacientes para serem preenchidos. Por exemplo, Dalton<sup>8</sup> realizou um estudo em 1883 mulheres, através do qual houve a possibilidade de se averiguar 2313 ataques de enxaqueca, a partir de 24 hs antes de desencadeado o ataque; desta maneira, verificou que eram citados pelos pacientes, como fatores precipitantes, o

chocolate (33%), o queijo (40%), frutas cítricas (21%) e o álcool (23%). Também foram citados alimentos fritos, vegetais, chá e café, porco e frutos do mar.

O jejum (cerca de 5 horas durante o dia ou 13 horas à noite) foi tido como responsável em 67% dos casos. Além disto foi visto que mudanças hormonais (menstruação, menopausa), stress, e falta de sono com alterações do ritmo diurno eram fatores sensibilizantes.

Por outro lado, este método de investigação originou também resultados negativos em relação à responsabilidade da tiramina como fator precipitante. Aliás, o próprio método, na realidade, deixa muito a desejar. Kohlenberg,<sup>9</sup> em sua revisão sobre este problema, mostra as várias falhas: o critério de diagnóstico, a correção do diagnóstico e o critério de classificação do indivíduo como portador de enxaqueca dietética, não são bem definidos, além disto, o número variado de indivíduos compondo a amostra e as interpretações subjetivas e, portanto, variadas, dos indivíduos enxaquecosos que preenchem os questionários, levam a resultados duvidosos. Portanto, o fato de um indivíduo ser classificado como portador de enxaqueca dietética não é baseado em testes científicos rigorosos, mas na habilidade de identificação de um alimento específico, pelo paciente, como agente causal; por outro lado, se não há a identificação, não significa que não há origem dietética da cefaléia.

De qualquer modo, a hipótese da tiramina tem sido importante no estudo das cefaléias, principalmente como componente das enxaquecas. Os achados da Dra. Hanington parecem ser os de maior validade por terem sido melhor elaborados.

Por outro lado, visto que certos alimentos, como o chocolate, não têm tiramina, pesquisou-se outros compostos. Um deles é uma outra amina vasoativa presente em chocolates, queijos e vinhos tintos, a feniletilamina. Esta amina, como a tiramina, existe endógena e primariamente no sistema nervoso central, onde também modula a liberação de catecolaminas.<sup>10</sup> Apesar de haver muitos trabalhos contraditórios também nesta área, pois, por exemplo, há pacientes que apresentam enxaqueca após a ingestão de chocolate mas não a tem após a ingestão de cápsulas contendo feniletilamina, as pesquisas nesta área se mostram promissoras.

O fato de que estas aminas definidamente não causam cefaléia sempre que são fornecidas levou à idéia de que o problema básico estaria situado em um fator bioquímico da metabolização ou excreção destas aminas que, quando deficiente, levaria à cefaléia na presença de fatores sensibilizantes (como a menstruação) e precipitantes (como certos alimentos).

O primeiro fator estudado, devido aos estudos de Hanington, foi a enzima monoamino-oxidase (MAO).

Foi postulado que haveria um defeito bioquímico em pacientes portadores de enxaqueca, no qual existiria uma diminuição da capacidade em oxidar tiramina e feniletilamina. A MAO é uma enzima existente em todo o organismo, sendo particularmente ativa no fígado e no intestino. Assim, qualquer diminuição em sua atividade pode causar di-

minuição da inativação monoamínica e resultar em vulnerabilidade a qualquer composto deste tipo presente na dieta, pois tendo os tecidos uma menor atividade desaminadora oxidativa, as aminas permanecem mais tempo na circulação, podendo agir através da liberação de nor-adrenalina ou serotonina dos terminais nervosos, ou ainda por outro meio.<sup>11</sup>

A MAO é estudada fundamentalmente nas plaquetas, pois elas são a única fonte disponível para investigação clínica, apesar delas conterem somente a forma B da enzima. Numerosos estudos mostram que há, de modo geral, uma redução significativa da atividade plaquetária da MAO em pacientes sofredores de enxaqueca, que diminuem mais ainda, transitoriamente, durante o ataque.<sup>12</sup> Por outro lado, apesar de haver diminuição da atividade da MAO em enxaquecas, não há diferenças entre os pacientes portadores de enxaqueca de origem dietética e os de origem não dietética. Mais ainda, pode ser relevante o fato de que os baixos valores de atividade da MAO não são confinados somente aos pacientes com enxaqueca. Porém, não se pode ainda descartar a atuação da MAO na enxaqueca de origem exclusivamente dietética, pois o papel da monoamino-oxidase A, para a qual ainda não há procedimento simples para o ensaio clínico, ainda é desconhecido em relação à gênese da cefaléia.

Um segundo sistema de inativação da tiramina e outras aminas, examinado mais recentemente, é o da conjugação com o sulfato. Esta conjugação de monoaminas biologicamente ativas e seus metabólitos, de outros compostos endógenos e de drogas fenólicas, ocorre em muitos mamíferos, incluindo o homem. Por exemplo, aproximadamente 99% da dopamina no plasma humano circula de forma conjugada. Apesar de comumente se pensar nos compostos conjugados somente com produtos que, se tornando mais polares, são mais facilmente excretados pelos rins, eles próprios podem ter função fisiológica, agindo como transportadores, para posterior metabolização a produtos farmacologicamente ativos.

A enzima estudada envolvida nesta conjugação é a fenol-sulfotransferase (PST), que cataliza a adição de sulfato ao grupo hidroxila de um fenol, usando 3'-fosfoadenosina-5'-fosfosulfato como doador de sulfato. Esta adição de sulfato reduz a potência biológica do grupo hidroxila e auxilia sua excreção.

Em comparação com a MAO, a PST é bem menos estudada; porém sua recente descoberta em plaquetas tomou a enzima acessível a estudos clínicos de sulfoconjugação.<sup>13</sup> Existem duas formas desta enzima: a "PST-P" e a "PST-M", cada qual com diferentes especificidades a substratos e termo-estabilidade. Ambas as formas são encontradas em todo o organismo inclusive nas plaquetas, sendo suas presenças mais ativas no intestino, indicando suas importâncias na desentoxicação de fenóis de origem dietética. As duas formas enzimáticas estão sob controles separados (independentes).<sup>14</sup> A PST-M é ativa para monoaminas com grupo fenólico (daí a letra M) como adrenalina, nor-adrenalina, dopamina e tiramina. Por outro lado, não foi encontrado substrato en-

dógeno para o PST-P, que age sozinho especificamente sobre baixas concentrações de fenol (daí a letra P, phenol) e salicilamidas (um constituinte de alguns analgésicos). Desta maneira, a fenil-etilamina não é metabolizada por nenhuma das formas.

Existem evidências, embora outros discordem, de que pacientes com enxaqueca dietética excretam menos sulfato de tiramina, após carga oral de tiramina, que controles. Além disto, pacientes com enxaqueca dietética apresentam níveis menores de PST plaquetária que controles normais ou com enxaquecas de outras origens.<sup>15</sup> Estes achados sugerem a possibilidade de uma deficiência do sistema PST na gênese da cefaléia dietética. Porém, a forma de PST mais afetada pela diminuição é a P, que não possui substrato endógeno; a forma M, que possui, é afetada muito menos significativamente.<sup>15</sup> Isto levou à hipótese recente de que presumivelmente haveria fenóis desconhecidos nos alimentos que seriam importantes como "gatilho" da cefaléia dietética; em outras palavras, por uma deficiência de PST-P intestinal, proporcional ao apresentado pelas plaquetas, fenóis desconhecidos poderiam ter acesso à circulação, levando diretamente, ou por envolvimento de outro agente humoral, ao desencadeamento da crise.

Finalmente, o papel das próprias plaquetas, como entidade isolada, na fisiopatologia da cefaléia dietética, também não está claro. Que são importantes, não há dúvida. Vários estudos tem mostrado que as plaquetas de pacientes enxaquecosos hiperagregam e liberam mais serotonina, enquanto que após a crise há diminuição da recaptação de serotonina e da atividade da MAO. Chegou a ser proposta, inclusive, a hipótese de que a enxaqueca fosse uma desordem primária de função plaquetínica. Mesmo em relação à cefaléia dietética, as plaquetas podem ser importantes, pois é sabido que a tiramina libera serotonina "in vitro".<sup>16</sup> Apesar de não ter sido demonstrado que este fenômeno tem correlação com o aparecimento da cefaléia, se as plaquetas são adequadamente estimuladas e ativadas, liberam outras substâncias como nucleotídeos, prostaglandinas e proteínas como o fator IV plaquetínico e a  $\beta$  tromboglobulina, que podem ter implicações na gênese da cefaléia. Por exemplo, em certas crises não dietéticas foi demonstrado aumento do fator IV e da tromboglobulina<sup>17</sup> no plasma, enquanto que em outras a secreção de PGE<sub>2</sub> através da saliva encontra-se também aumentada.<sup>18</sup> Todos estes fatores podem, portanto, ter relação com a fisiopatologia da cefaléia de origem dietética, não podendo ainda ser descartados.

## CONCLUSÃO

Alguns indivíduos apresentam um baixo limiar fisiológico a nitritos, glutamatos, álcoois, tiramina e, provavelmente, a outras substâncias químicas, que os fazem ser susceptíveis a cefaléias, sob certas condições. Estas substâncias tem ações variáveis na parede arterial; portanto, uma simples vasodilatação direta não parece ser o modo de ação. Mais ainda, as diferentes propriedades farmacológicas destes compostos sugerem que deve haver uma ação secundária, através

de mediadores humorais ou centrais. Deficiências enzimáticas de causa genética ou não, podem levar à não metabolização destes compostos que então, mesmo em concentrações normais, podem ter seus efeitos perdurados. Além disto,

não pode ser afastada a interação destas substâncias com plaquetas, ou mesmo com outros elementos celulares, levando à liberação de compostos intermediários na gênese da cefaléia dietética.

## AGRADECIMENTOS

Este trabalho recebeu apoio da FINEP (Financiadora de Estudos e Projetos) sob o nº 4/3/82/0195/00.

Agradecemos à Sra. Doroti Zweibil Szejf pelo excelente trabalho datilográfico.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- <sup>1</sup> Halliday, D.: Curing of pig meat. *Process Biochem.* 2:32, 1967.
- <sup>2</sup> Reif-Lehrer, L.: A questionnaire study of the prevalence of Chinese restaurant syndrome. *Fed. Proc.* 36:1617, 1977.
- <sup>3</sup> Ghadimi, H.; Kumar, S. e Abaci, F.: Studies on monosodium glutamate ingestion. *Biochem. Med.* 5:447, 1971.
- <sup>4</sup> Moffett, A. M.; Swash, M. e Scott, D. F.: Effect of chocolate in migraine: a double-blind study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 37:445, 1974.
- <sup>5</sup> Curtis-Brown, R.: A protein poison theory: its application to the treatment of headache and especially migraine. *Br. Med. J.* 1:155, 1925.
- <sup>6</sup> Hanington, E.: Preliminary report of tyramine headache. *Br. Med. J.* 2:550, 1967.
- <sup>7</sup> Blackwell, B.; Marley, E.; Price, J. e Taylor, D.: Hypertensive interactions between monoamine oxidase inhibitors and foodstuffs. *Br. J. Psychiatry* 113:349, 1967.
- <sup>8</sup> Dalton, K.: Food intake prior to a migraine attack—study of 2, 313 spontaneous attacks. *Headache* 15:188, 1975.
- <sup>9</sup> Kohlenberg, R. J.: Tyramine sensitivity in dietary migraine: a critical review. *Headache* 22:30, 1982.
- <sup>10</sup> Sabelli, H. C.; Borison, R. L.; Diamond, B. J. e Havdala, H. S.: Phenylethylamine and brain function. *Biochem. Pharmacol.* 27:1729, 1978.
- <sup>11</sup> Sandler, M.; Reveley, M. A. e Glover, V.: Human platelet monoamine oxidase activity in health and disease: a review. *J. Clin. Pathol.* 34:292, 1981.
- <sup>12</sup> Glover, V.; Sandler, M.; Grant, E.; Rose, F.C.; Orton, D.; Wilkinson, M. e Stevens, D.: Transitory decrease in platelet monoamine oxidase activity during migraine attacks. *Lancet* i: 391, 1977.
- <sup>13</sup> Rein, G.; Glover, V. e Sandler, M.: Sulphate conjugation of biologically active monoamines and their metabolites by human platelet phenolsulphotransferase. *Clin. Chim. Acta* 111: 247, 1981.
- <sup>14</sup> Carter, S.M.B.; Glover, V.; Sandler, M.; Gilman, P. K. e Bridges, P.K.: Human platelet phenolsulphotransferase: separate control of the two forms and activity range in depressive illness. *Clin. Chim. Acta* 117: 333, 1981.
- <sup>15</sup> LITTLEWOOD, J.; Glover, V.; Sandler, M.; Petty, R.; Peatfield, R. e Rose, F.C.: Platelet phenolsulphotransferase deficiency in dietary migraine. *Lancet* 1:983, 1982.
- <sup>16</sup> Bartholini, G. e Pletscher, A.: Two types of 5-hydroxy-tryptamine release from isolated blood platelets. *Experientia* 20:376, 1964.
- <sup>17</sup> D'Andrea, G.; Toldo, M.; Cortelazzo, S. e Mileno F.F.: Platelet activity in Migraine. *Headache* 22:207, 1982.
- <sup>18</sup> Vardi, J.; Flechter, S.; Alguati, A.; Regev, I. e Ayalon, D.: Prostaglandin-E<sub>2</sub> levels in the saliva of common migrainous women. *Headache* 23:59, 1983.