

Seria a Doença de Parkinson Fator Protetor da Enxaqueca?

Is Parkinson's Disease protective factor for migraine?

*Celmir de Oliveira Vilaça¹, Marco Antonio Araujo Leite²,
Jano Alves de Souza³, João Santos Pereira⁴, Marco Orsini⁵*

RESUMO

Objetivo. Realizar uma revisão sobre a participação das vias dopaminérgicas na enxaqueca e discutir a hipótese que a Doença de Parkinson (DP), ao provocar a degeneração das vias dopaminérgicas, poderia servir como fator protetor para enxaqueca. **Método.** Revisão não sistemática de artigos utilizando-se os unitermos: “dopamine”, “migraine” e “Parkinson Disease”. Priorizou-se artigos que contivessem a associação desses unitermos no título. Utilizou-se para a pesquisa as bases de dados PubMed e Lilacs. **Resultados.** Foram escolhidos 32 artigos originais, 6 artigos de revisão e um manual. **Conclusão.** A enxaqueca se caracteriza por um estado de aumento da atividade dopaminérgica no sistema nervoso central (SNC), havendo evidências que a Doença de Parkinson poderia, ao provocar degeneração destas vias, dentre outras alterações no sistema nervoso central, servir como fator de proteção para enxaqueca.

Unitermos. Cefaleia, Transtornos de Enxaqueca, Doença de Parkinson, Dopamina, Receptores Dopaminérgicos.

Citação. Vilaça CO, Leite MAA, Souza JA, Pereira JS, Orsini M. Seria a Doença de Parkinson Fator Protetor da Enxaqueca?

ABSTRACT

Objective. Make a review on the involvement of dopaminergic pathways in migraine and discuss the hypothesis that Parkinson's disease (PD), causing degeneration of dopaminergic pathways, could serve as a protective factor for Migraine. **Method.** We performed a Non-systematic review of articles using the keywords: “dopamine”, “migraine” and “Parkinson Disease”. Articles with the combination of these keywords in the title were preferred. We used to search the PubMed and Lilacs database. **Results.** We choose 32 original articles, 6 review articles and one manual. **Conclusion.** Migraine is characterized by a state of increased dopaminergic activity in the central nervous system (CNS) with evidence that Parkinson's disease, by causing degeneration of these pathways, among other changes in the central nervous system, serve as a protective factor for migraine.

Keywords. Headache, Migraine Disorders, Parkinson Disease, Dopamine, Dopaminergic Receptors.

Citation. Vilaça CO, Leite MAA, Souza JA, Pereira JS, Orsini M. Is Parkinson's Disease protective factor for migraine?

Trabalho realizado no Serviço de Pós-graduação em Neurologia/Neurociências da Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói-RJ, Brasil.

1. Neurologista, Prefeitura Municipal de Duque de Caxias, Caxias-RJ, Brasil. Mestrando do Programa de pós-graduação em Neurologia/Neurociências da Universidade Federal Fluminense, Niterói-RJ, Brasil.

2. Neurologista, Doutor em Neurologia, Professor Adjunto de Neurologia da Universidade Federal Fluminense (UFF). MMC/Divisão de Neurologia. Setor de Desordens do Movimento da UFF, HUAP. Programa de pós-graduação em Neurologia/Neurociências, UFF, Niterói-RJ, Brasil.

3. Neurologista, Doutor em Neurologia, Professor Adjunto de Neurologia da Universidade Federal Fluminense (UFF). MMC/Divisão de Neurologia. Setor de Transtornos Cognitivos da Universidade Federal Fluminense da UFF, HUAP. Programa de pós-graduação em Neurologia/Neurociências, UFF, Niterói-RJ, Brasil.

4. Neurologista, Doutor em Neurologia, Professor Associado de Neurologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Setor de Desordens do Movimento da UERJ, HUPE, Rio de Janeiro-RJ, Brasil. Programa de pós-graduação em Neurologia/Neurociências, UFF, Niterói-RJ, Brasil.

5. Médico, Doutor em Neurologia. Professor do Programa de pós-graduação em Neurologia/Neurociências, UFF, Niterói-RJ, Brasil. Programa de Mestrado em Ciências da Reabilitação - Centro Universitário Augusto Motta - UNISU-AM, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

Endereço para correspondência:

Marco Antonio Araujo Leite
Rua Tavares de Macedo, 95/902.
CEP 24220-215, Icaraí, Niterói-RJ, Brasil.
E-mail: marcoantonio.araujoleite@gmail.com

Revisão

Recebido em: 15/10/12

Aceito em: 29/07/13

Conflito de interesses: não

INTRODUÇÃO

A enxaqueca ou migrânea é uma doença crônica que acomete indivíduos de ambos os gêneros, de todas as faixas etárias e etnias. Encontra-se entre as afecções neurológicas mais frequentes, afetando cerca de 15% da população adulta no Brasil¹. Embora possua letalidade desprezível, 50% dos pacientes manifestam incapacidade funcional moderada a grave durante as crises. A enxaqueca se caracteriza clinicamente por crises de cefaleia, mais comumente pulsáteis e unilaterais, frequentemente de forte intensidade, agravadas por atividades cotidianas, fonofobia, fotofobia e/ou náuseas com ou sem vômitos. As crises costumam durar entre 4 a 72 horas sem tratamento².

A doença de Parkinson (DP) é definida como uma doença neurodegenerativa do sistema nervoso caracterizada clinicamente por bradicinesia e ao menos um dos seguintes três sinais: o tremor de repouso, a rigidez e, o de surgimento mais tardio, a instabilidade postural (ineficiência dos mecanismos de manutenção da postura e equilíbrio)³. Acomete geralmente indivíduos acima dos 40 anos de idade. Seu início é geralmente insidioso com sinais unilaterais ou assimétricos. Apesar de ser definida como uma doença decorrente da lesão dos neurônios dopaminérgicos da parte compacta da substância negra do mesencéfalo³, existe também degeneração de outras regiões do SNC e do sistema nervoso periférico (SNP). Possui como aspectos histopatológicos mais relevantes a rarefação neuronal e a presença de inclusões citoplasmáticas neuronais conhecidas como *Corpos de Lewy* contendo agregados proteicos compostos principalmente pela α -sinucleína⁴.

A dopamina (DA) é uma amina que atua como neurotransmissor no SNC e SNP. Deriva do aminoácido tirosina e participa de diversos processos bioquímicos cerebrais. A DA é formada a partir da tirosina e a velocidade de sua síntese depende da hidroxilação catalisada pela enzima tirosina hidroxilase⁵. No cérebro humano, a dopamina age em diversas vias neuronais relacionadas ao comportamento, à memória, modulação da resposta a estímulos dolorosos, à harmonização dos movimentos e à produção de leite⁶. São reconhecidos, no SNC, cinco receptores dopaminérgicos, divididos em dois grupos cuja numeração representa a ordem em que foram desco-

bertos: D1 (D1 e D5) e D2 (D2, D3, D4). No sistema nervoso periférico, a DA atua em algumas vias, tais como aquelas que regulam a peristalse do trato gastrointestinal e a manutenção do tono vascular⁶.

O objetivo do presente artigo é realizar uma revisão não sistemática sobre o papel da dopamina nos mecanismos da enxaqueca e discutir a hipótese na qual pacientes com enxaqueca, ao desenvolverem Doença de Parkinson, melhoram do quadro enxaquecoso^{7,8}.

MÉTODO

Para a realização da presente atualização foram utilizadas as bases de dados PubMed e Lilacs, no período compreendido entre janeiro de 1992 a agosto de 2012. Realizamos revisão não sistemática de artigos, com metodologia do tipo estudos de coorte, descritivos e experimentais de caso único e de série de casos, além de relatos de caso (opinião de experts) e revisões. Utilizamos para a busca os unitermos: “dopamine”, “migraine” e “Parkinson Disease”. Priorizou-se artigos que contivessem a associação desses unitermos no título. Alguns artigos foram escolhidos baseando-se no número de citações e pela relevância na discussão dos mecanismos dopaminérgicos envolvidos na enxaqueca, não sendo adotado nenhum critério específico para exclusão dos artigos. O estudo foi realizado no Serviço de Pós-graduação em Neurologia/Neurociências da Universidade Federal Fluminense (UFF). Como resultado Foram escolhidos 32 artigos originais, 6 artigos de revisão e um manual abordando o tema.

DISCUSSÃO

A enxaqueca figura entre as doenças mais frequentes da neurologia. Somada a alta prevalência, a doença é muito incapacitante, um dia de crise grave de enxaqueca equivale, em termos de limitações, por exemplo, a um dia na vida de um tetraplégico (OMS)⁹. Quando respondem a questionários sobre qualidade de vida, indivíduos com enxaqueca possuem resultados piores do que aquelas com doenças muito debilitantes, tais como: depressão, osteoartrite, diabetes e hipertensão¹⁰. A enxaqueca se caracteriza clinicamente por crises de cefaleia, mais comumente pulsáteis e unilaterais, frequentemente de forte intensidade, agravadas por atividades cotidianas, fono e/ou fotofobia

e/ou fortes náuseas com ou sem vômitos. As crises costumam durar entre 4 a 72 horas sem tratamento. A crise de dor pode ser precedida por manifestações neurológicas de origem cortical (aura migranosa), durando entre 5 a 60 minutos, estando as alterações visuais como defeitos campimétricos e escotomas entre as mais comuns². Também os pródromos podem antecipar a crise de dor. Estes são caracterizados por sintomas que podem preceder a cefaleia da crise em até 48 horas sendo caracterizados por alterações do humor (irritabilidade ou depressão), hipoa-atividade ou hiperatividade, fadiga, bocejos repetidos, alterações gastrointestinais (diarréia ou constipação) e rigidez ou dolorimento muscular¹¹.

Dentre as diversas teorias sobre a patogênese da enxaqueca, sugere-se que decorra da hiperexcitabilidade do córtex cerebral nos migranosos, resultando em episódios recorrentes de cefaleia e sintomas associados¹². Não se sabe ao certo qual o mecanismo responsável pelo início das crises de enxaqueca, dos pródromos, da aura e da cefaleia. As hipóteses levam em consideração fatores vasculares, neurogênicos, bioquímicos, imunológicos e eletroquímicos, sem, no entanto, haver uma teoria definitiva¹³. Levando-se em conta apenas a teoria bioquímica da enxaqueca e a participação dos neurotransmissores, é frequente o destaque da serotonina (5-HT). Estudos na década de 60 demonstraram, na urina de voluntários com enxaqueca, aumento da excreção de seus metabólitos tal qual o ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA). A partir daí vários trabalhos se sucederam mostrando sua participação na crise de enxaqueca¹⁴. Entretanto, outros neurotransmissores, como a dopamina, têm sido relacionados à enxaqueca.

Dopamina e Sensibilização Central da Enxaqueca

Estudo concluiu pela existência de receptores dopaminérgicos no núcleo do trato espinhal do nervo do trigêmeo (V)¹⁵. Essa região representa uma importante área relacionada à ativação de vias dolorosas centrais da enxaqueca e ao processo de sensibilização dolorosa central. Encontra-se envolvida na gênese da alodinia do couro cabeludo verificada em pacientes com enxaqueca crônica^{15,16}.

Verificou-se no hipotálamo a existência de uma região nomeada área A11, conectada, por meio de vias

dopaminérgicas, ao corno dorsal da medula e ao núcleo do trato espinhal do nervo trigêmeo. É provável que tal região module as vias aferentes trigeminais e consequentemente o processo de dor nas crises e a sensibilização central da enxaqueca¹⁶. Hipoatividade de neurônios dopaminérgicos nesta via estariam ligadas a fisiopatologia da síndrome das pernas inquietas e explicaria porque há melhora desta condição clínica após tratamento com levodopa ou agonistas dopaminérgicos como o pramipexol¹⁶. Deve-se ressaltar também que há maior prevalência de pernas inquietas em pacientes com enxaqueca¹⁷. Neste caso, contraditoriamente, apesar da enxaqueca caracterizar-se por um estado de aumento de atividade dopaminérgica, lesão na área A11, embora cause um estado hipodopaminérgico no eferente medular responsável pela clínica das pernas inquietas, causa um aumento do disparo neuronal na região do complexo trigeminocervical do trigêmeo (V), levando ao estado de hipersensibilidade da enxaqueca¹⁸.

Dopamina, Sistema límbico e Enxaqueca

Episódios de mudanças de humor e alterações do apetite, notados como pródromos de crises de enxaqueca, decorrem de alterações nos receptores dopaminérgicos durante os pródromos da crise. O Bocejo é um comportamento controlado por receptores D₂ de neurônios ocitocinérgicos do núcleo periventricular do hipotálamo e sua ativação leva a liberação de ocitocina responsável pelo bocejo¹⁹. Embora não faça parte dos critérios de enxaqueca, a disosmia ou osmofobia, que comumente ocorre durante as crises ou no período de aura, pode estar associada à hipersensibilidade de receptores dopaminérgicos nos neurônios do bulbo olfatório^{19,20}.

Receptores Dopaminérgicos, Metabolismo da Dopamina e Enxaqueca

Observou-se em determinados grupos de indivíduos com enxaqueca, variações nos genes dos receptores de dopamina (subtipo D₂), sendo que alguns alelos estariam ligados a hipersensibilidade dopaminérgica ocorrida na enxaqueca com aura ou sem aura^{21,22}.

A crise de enxaqueca poderia ser decorrente do aumento de DA nas fendas sinápticas. Dentre os mecanismos reguladores dos níveis de DA na fenda sináptica

está a diminuição da atividade da enzima dopamina beta-hidroxilase, que tem como função catalisar a transformação de DA em noradrenalina (NA), mantendo o balanço DA/NA no SNC. Mutações no gene desta enzima já foram associadas ao aumento do risco de enxaqueca^{23,24}. Alternativamente, os transportadores de dopamina pré-sinápticos (DAT), embora sejam os principais responsáveis pelos níveis de DA nas fendas sinápticas e portanto um importante alvo teórico para o risco de enxaqueca no caso de mutações do gene DAT, tal associação nunca foi confirmada^{25,26}.

As hipóteses de diminuição da atividade dopaminérgica decorrente das alterações hormonais oriundas da senescência, especialmente a diminuição dos níveis de estrogênio verificadas nas mulheres com o fim de seu ciclo menstrual, poderia explicar a diminuição da frequência de crises de enxaqueca em pessoas idosas²⁷. Neste contexto, o estrogênio, ao alterar a atividade da dopamina-hidroxilase e ao diminuir o número de receptores DAT pré-sinápticos poderia responder pelo aumento de DA nas sinapses, justificando parcialmente a maior incidência de enxaqueca nas mulheres no período reprodutivo^{28,29}. Alternativamente, a progesterona, e não o estrogênio, poderia estar relacionado a enxaqueca menstrual. Neste caso a progesterona atuaria através da regulação dos níveis de DA na via tuberoinfundibular do hipotálamo, secundariamente regulando os níveis de prolactina, sendo que esta se encontra aumentada em pacientes com enxaqueca¹⁶.

Dopamina e Sistema Nervoso Autônomo

Verificou-se que o acometimento do sistema nervoso autônomo, manifestado através de náuseas e vômitos e frequentemente presente na crise de enxaqueca, pode decorrer de uma hiperatividade das vias dopaminérgicas existentes em estruturas do tronco cerebral, como os núcleos do trato solitário, núcleo dorsal do nervo vago e a área postrema bulbar, onde se localizam receptores D₂, D₃ e D₄⁶.

A hipotensão ortostática, ocasionalmente causada pela crise de enxaqueca, parece ser devida à disfunção dopaminérgica da Substância Negra Mesencefálica e sua repercussão sobre a microcirculação encefálica com vasodilatação e hipoperfusão cerebral²⁹. Em acréscimo, no sistema nervoso periférico, ocorre hiperexcitação de

receptores dopaminérgicos localizados nas terminações pré-ganglionares dos nervos simpáticos, havendo diminuição da liberação de noradrenalina (NA) por esses terminais, consequentemente agravando a hipotensão e podendo ocasionar inclusive episódios de síncope durante as crises⁵.

Doença de Parkinson e Enxaqueca

Segundo alguns poucos estudos, pacientes com enxaqueca melhoram progressivamente dessa doença, na medida em que, ao manifestarem DP, desenvolvem degeneração das vias dopaminérgicas centrais^{7,8}. Sabe-se que estudos com ressonância nuclear magnética funcional (fRNM) já demonstraram haver hiperativação da Substância Negra e do Núcleo Rubro, áreas ricas em neurônios dopaminérgicos no tronco cerebral (mesencéfalo), durante as crises de enxaqueca⁷. Ressalta-se que fármacos que agem nas vias serotoninérgicas, como o sumatriptano, pertencente à classe dos triptanos, e que notabiliza-se pela grande eficácia no tratamento da crise de enxaqueca, possui grande número de receptores nos neurônios dopaminérgicos da Substância Negra Mesencefálica⁷. Tais fatos poderiam justificar a melhora da enxaqueca em paciente com DP por degeneração destas vias, assim como a degeneração das vias dopaminérgicas responsáveis pela sensibilização central da dor na enxaqueca discutida anteriormente.

Sabe-se também que fármacos agonistas dopaminérgicos muito utilizados no tratamento da Doença de Parkinson (DP), tais como a apomorfina (não existente no Brasil) e o pramipexol, precipitam sintomas migranosos e até crises de enxaqueca em pacientes com DP e enxaqueca, aumentando a frequência de crises, como também tornando as dores mais intensas durante os ataques^{7,8}. Soma-se a isto o fato de pacientes com enxaqueca e DP apresentarem parafeitos dos agonistas dopaminérgicos no tratamento da DP com menores doses em relação aos não enxaquecosos^{7,31}. Como fator positivo na associação entre as duas doenças, pacientes com enxaqueca, devido à hipersensibilidade dopaminérgica, responderiam de forma satisfatória a doses menores de levodopa no tratamento da DP em relação a parkinsonianos sem enxaqueca³⁰. Alguns estudos sobre relação de enxaqueca e DP, contudo, carecem de número mais expressivo

de pacientes e/ou de grupo controle⁸, ou utilizam como diagnóstico de enxaqueca a classificação anterior a atual de 2004⁷.

Enxaqueca e Antagonistas da Dopamina

Uma das maiores evidências relacionada à participação das vias dopaminérgicas na gênese da enxaqueca é o seu controle com o uso de antagonistas de receptores dopaminérgicos. Possuem essa característica especialmente os bloqueadores do receptor D₂, tais como a flunarizina, haldol, clorpromazina, metoclopramida e domperidona. Outrossim, alguns figuram entre as drogas de primeira linha na profilaxia do surgimento dos ataques de enxaqueca, como a flunarizina, por exemplo^{5,33}. Esse medicamento atua como profilático de enxaqueca, possivelmente através de sua ação antagonista de canal de cálcio, diminuindo o tônus da musculatura lisa vascular. Alternativamente sua ação na enxaqueca pode decorrer da ação bloqueadora D₂, que é corroborada pelo fato de ser considerada um dos fármacos que mais ocasiona parkinsonismo medicamentoso na prática clínica³². O mesmo paraefeito, por mecanismo similar, é verificado com o uso do haloperidol e da clorpromazina³⁴.

A clorpromazina mostra grande eficácia na crise enxaquecosa por via intravenosa (IV), com baixo índice de paraefeitos, excetuando-se hipotensão, mostrando-se como droga de baixo custo para uso na crise nos departamentos de emergência, porém sem as reações distônicas agudas ou acatisias vistas com o haloperidol³⁴⁻³⁶. Outrora considerada um mero adjuvante no tratamento da crise migranosa, pelo efeito de atenuar náuseas e vômitos (reversão da gastroparesia) e, consecutivamente, facilitar a absorção de medicações analgésicas, a metoclopramida provavelmente diminui a cefalalgia da enxaqueca pela ação nos receptores dopaminérgicos D₂ centrais, independentemente de sua ação periférica^{5,33}. Já a domperidona, por não atravessar a barreira hematoencefálica, possui apenas ação nos receptores periféricos D₂ no SNP, atuando nas náuseas e vômitos, porém sem ação na dor. Entretanto possivelmente aborta a crise de enxaqueca se administrado durante a fase prodrômica⁵. Aqui, a domperidona de forma interessante serve de demonstrativo entre as teorias dopaminérgicas atuantes na enxaqueca e DP, já que esta droga, além de seu efeito na enxaqueca, interessantemente

parece atuar também na hipotensão, náuseas e vômitos de pacientes parkinsonianos em uso de levodopa³⁷. No caso da hipotensão pode haver, como já citado, inibição dos receptores dopaminérgicos pré-sinápticos nos gânglios simpáticos destes pacientes. Existem relatos isolados de outras drogas antagonistas dopaminérgicas de uso menos frequente no Brasil que também melhorariam quadros enxaquecos³⁸. Não se pode esquecer, contudo, que muitas destas drogas possuem atividade em outros receptores do SNC e SNP que não os dopaminérgicos, o que pode em parte ser responsável pelos seus efeitos terapêuticos^{32,39}.

CONCLUSÃO

A Enxaqueca está entre as doenças mais frequentes e incapacitantes da neurologia. O conhecimento das várias fases da doença assim como dos mecanismos propostos para a sua gênese são fundamentais para seu tratamento eficaz e desenvolvimento de novas terapias farmacológicas. Neste contexto, a Doença de Parkinson, ao provocar a degeneração de vias dopaminérgicas do SNC, pode servir como fator de proteção para enxaqueca, uma vez que essa se caracteriza por um estado de aumento da atividade dopaminérgica no SNC.

REFERÊNCIAS

1. Queiroz LP, Peres MFP, Piovesan EJ, Kowacs F, Ciciarelli MC, Souza JA, et al. A nationwide population-based study of migraine in Brazil. *Cephalalgia* 2009;29:642-9.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-2982.2008.01782.x>
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd edn. *Cephalalgia* 2004;24:1-160.
3. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinicopathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181-4.
<http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.55.3.181>
4. Del Tredici K, Rüb U, De Vos RA, Bohl JR, Braak H. Where Does Parkinson Disease Pathology Begin in the Brain? *J Neuropathol Exp Neurol* 2002;61:413-26.
5. Peroutka SJ. Dopamine and migraine. *Neurology* 1997;49:650-6.
<http://dx.doi.org/10.1212/WNL.49.3.650>
6. Akerman S, Goadsby PJ. Dopamine and migraine: biology and clinical implications. *Cephalalgia* 2007;27:1308-14.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01478.x>
7. Barbanti P, Fabbri G, Vanacore N, Rum A, Lenzi G, Meco G, et al. Dopamine and migraine: does Parkinson's disease modify migraine course? *Cepha-*

- lalgia 2000;20:720-3.
8. Van Hilten JJ. The migraine-dopamine link: do migraine and Parkinson's disease coexist? *Clin Neurol Neurosurg* 1992;94:S168-70.
9. Murray CJL, Lopez AD. The Global Burden of Disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge, Harvard University Press on behalf of the World Health Organization and the World Bank, 1996; p.11.
10. Osterhaus JT, Townsend RJ, Gandek B, Ware JE. Measuring the Functional Status and Well-Being of Patients with Migraine Headache. *Headache* 1994; 34:337-43.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4610.1994.hed3406337.x>
11. Evans RW, Mannix L K Expert Opinion. Triptans for Migraine Prodrome. *Headache* 2002;42:83-4.
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1526-4610.2002.02018.x>
12. Welch KMA. Contemporary concepts of migraine pathogenesis. *Neurology* 2003;61:S2-8.
13. Izzati-Zade K F. The Role of Serotonin in the Pathogenesis and Clinical Presentations of Migraine Attacks. *Neurosci Behav Physiol* 2008;38:501-5.
<http://dx.doi.org/10.1007/s11055-008-9008-3>
14. Panconesi A. Serotonin and migraine: a reconsideration of the central theory. *J Headache Pain* 2008;9:267-76.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10194-008-0058-2>
15. Gladstone JP. Dopamine and migraine: trigeminovascular nociception genetics and therapeutics. *Cephalalgia* 2007; 27:1315-20.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01479.x>
16. Charbit AR, Akerman S, Goadsby PJ. Dopamine: what's new in migraine? *Curr Opin Neurol* 2010; 23:275-81.
17. Rhode AM, Hösing VG, Happe S, Biehl K, Young P, Evers S. Comorbidity of migraine and restless legs syndrome a case-control study. *Cephalalgia*, 2007;27:1255-60.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01453.x>
18. Charbit AR, Akerman S, Holland PR, Goadsby PJ. Neurons of the dopaminergic/calculonin gene-related peptide A11 cell group modulate neuronal firing in the trigeminocervical complex: an electrophysiological and immunohistochemical study. *J Neurosci*. 2009 Oct 7;29:12532-41.
19. Palmas MA, Cherchi A, Stochino E, Congiu D, Del Zompo M. Dopamine genes and migraine. *J Headache and Pain* 2000;1:S153-6.
20. Cave J, Baker H. Dopamine Systems in the Forebrain. *Adv Exp Med Biol* 2009;651:15-35.
http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4419-0322-8_2
21. Peroutka SJ, Wilhoit T, Jones K. Clinical susceptibility to migraine with aura is modified by dopamine D₂ receptor (DRD2) NcoI alleles. *Neurology* 1997;49:201-6.
<http://dx.doi.org/10.1212/WNL.49.1.201>
22. Del Zompo M, Cherchi A, Palmas MA, Ponti M, Bocchetta A, Gessa GL, et al. Association between dopamine receptor genes and migraine without aura in a Sardinian sample. *Neurology* 1998;58:781-6.
<http://dx.doi.org/10.1212/WNL.51.3.781>
23. Lea RA, Dohy A, Jordan K, Quinlan S, Brimage PJ, Griffiths LR. Evidence for allelic association of the dopamine b-hydroxylase gene (DBH) with susceptibility to typical migraine. *Neurogenetics* 2000;3:35-40.
24. Fernandez F, Colson N, Quinlan S, MacMillan J, Lea RA, Griffiths LR. Association between migraine and a functional polymorphism at the dopamine β -hydroxylase locus. *Neurogenetics* 2009;10:199-208.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10048-009-0176-2>
25. McCallum LK, Fernandez F, Quinlan S, Macartney DP, Lea RA, Griffiths LR. Association study of a functional variant in intron 8 of the dopamine transporter gene and migraine susceptibility. *Eur J Neurol* 2007; 14:706-7.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2007.01800.x>
26. Karwautz A, Campos de Sousa S, Konrad A, Zesch HE, Wagner G, Zorrmann A, et al. Family-based association analysis of functional VNTR polymorphisms in the dopamine transporter gene in migraine with and without aura. *J Neural Transm* 2008;115:91-5.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00702-007-0799-0>
27. Haan J, Hollander J, Ferrari MD. Migraine in the elderly: a review. *Cephalalgia* 2006;27:97-106.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-2982.2006.01250.x>
28. Martin VT, Behbehani M. Ovarian Hormones and Migraine Headache: Understanding Mechanisms and Pathogenesis - Part I. *Headache* 2006;46:3-23.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00309.x>
29. Watson CS, Alyea RA, Hawkins BE, Thomas ML, Cunningham KA, Jakubas AA. Estradiol effects on the dopamine transporter – protein levels, subcellular location, and function. *J Mol Signal* 2006;1:5.
<http://dx.doi.org/10.1186/1750-2187-1-5>
30. Krimer LS, Muly EC 3rd, Williams GV, Goldman-Rakic PS. Dopaminergic regulation of cerebral cortical microcirculation. *Nature Neuroscience* 1998;1:286-9.
<http://dx.doi.org/10.1038/1099>
31. Cubo E, Kompoliti K, Leurgans SE, Raman R. Dopaminergic Hypersensitivity In Patients With Parkinson Disease And Migraine. *Clin Neuropharmacol* 2004;27:30-2.
<http://dx.doi.org/10.1097/00002826-200401000-00009>
32. McGeeney BE. Dopamine Antagonists and Migraine. *Drug Dev Res* 2007;68:341-5.
<http://dx.doi.org/10.1002/ddr.20198>
33. Cupini LM, Troisi E, Placidi F, Diomedei M, Silvestrini M, Argiro G, et al. Does the antimigraine action of flunarizine involve the dopaminergic system? A clinical-neuroendocrinological study. *Cephalalgia* 1999;19:27-31.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-2982.1999.1901027.x>
34. Honkaniemi J, Liimatainen S, Rainesalo S, Sulavuori S. Haloperidol in the Acute Treatment of Migraine: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Headache* 2006;46:781-7.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00438.x>
35. Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Intravenous chlorpromazine in the emergency department treatment of migraines: A Randomized Controlled Trial. *JEM* 2002;23:141-8.
36. Da Costa AR, Monzillo PH, Sanvito WL. Uso da clorpromazina para tratamento de cefaléia no serviço de emergência. *Arq Neuropsiquiatr* 1988;66(3B):565-8.
37. Lang AE. Acute Orthostatic Hypotension When Starting Dopamine Agonist Therapy in Parkinson Disease: The Role of Domperidone Therapy. *Letters to the Editor. Arch Neurol* 2001;58:835.
38. Piovesan EJ, Lange MC, Teive HAG, Tatsui CE, Kowacs PA, Piovesan LM, et al. Mudança no padrão biológico da migração com aura após utilização da tetrabenazina. *Arq Neuropsiquiatr* 2000;58(2B):566-71.
39. Mascia A, Afra J, Schoenen J. Dopamine and migraine: a review of pharmacological, biochemical, neurophysiological, and therapeutic data. *Cephalalgia* 1998;18:174-82.
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1468-2982.1998.1804174.x>