

Depressão Alastrante: Importância para a Fisiopatologia da Enxaqueca

Péricles de A. Maranhão-Filho*

“A história da depressão alastrante cortical ilustra muito bem o valor da observação experimental cuidadosa, sem a interferência por demandas de autoritarismo, compulsão de uma tese, ou sedução do apelo popular...”

Wade H. Marshall, 1959

RESUMO

A Depressão Alastrante Cortical é um reação neurofisiológica complexa que, certamente, está relacionada ao mecanismo fisiopatológico da aura da enxaqueca. Pode-se conjecturar, ter este fenômeno relação também com a fase álgica da doença. As medidas do fluxo sanguíneo cerebral regional durante crises de enxaqueca evidenciaram alterações vasculares que se sobrepõem àquelas observadas no córtex dos animais de experimentação, na vigência da depressão alastrante. A demonstração da Onda de Leão em aglomerações neurais de diferentes espécies de mamíferos e sua eliciação em preparações isoladas de córtex cerebral humano autoriza-nos a afirmar que a comprovação do fenômeno no homem *in vivo* é somente uma questão de tempo. O aperfeiçoamento de técnicas laboratoriais e da sensibilidade da medida e a análise dos métodos indiretos vêm contribuir para o melhor entendimento da depressão alastrante e, portanto, dos mecanismos básicos da enxaqueca.

UNITERMOS

Depressão alastrante, enxaqueca, aura, fisiopatologia.

INTRODUÇÃO

Durante décadas, a enxaqueca foi considerada como sendo unicamente de origem vascular, em oposição a uma disfunção primária do parênquima cerebral. Isquemia induzida por vasoespasmio cerebral transitório, com subsequente hiperemia reativa intracranial e vasodilatação extracerebral, foram consideradas como as causas da aura da enxaqueca e da dor, respectivamente⁴³. A descoberta da Depressão Alastrante (DA) por Aristides Leão levantou a possibilidade de que um fenômeno neural – e não vascular – pudesse explicar os sintomas neurológicos focais da enxaqueca. As teorias vascular e neuronal podem estar associadas se considerarmos que a DA cortical, responsável pelos sinais neurológicos focais no início da crise de enxaqueca, despolarize fibras nervosas trigeminiais sensíveis à dor localizadas em torno dos vasos sanguíneos da pia-aracnóide (artérias, arteríolas, veias e/ou vênulas) na superfície ventral do cérebro, ativando o sistema trigeminovascular^{10,28}, induzindo inflamação neurogênica e fazendo surgir a dor. A esse respeito, foi demonstrado que a DA cortical provoca a expressão do pro-oncogen c-fos no núcleo caudalis trigeminal²⁹ (além do córtex¹¹) via sistema trigeminovascular. Porém, o mecanismo pelo qual a DA poderia gerar a dor ainda está por ser esclarecido.

Embora não tenha sido ainda definitivamente comprovada no homem, o estudo da Onda de Leão é sem dúvida alguma da maior importância no que diz respeito ao entendimento dos mecanismos fisiopatológicos da enxaqueca. O que num primeiro momento pareceu ser simples artefato eletrocorticográfico mostrou-se, com o passar dos anos, como um dos fenômenos mais complexos e intrigantes da neurofisiologia contemporânea.

* Neurologista do Instituto Nacional do Câncer – RJ. Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia.

A depressão alastrante: aspectos básicos

A DA foi inicialmente observada por Leão em 1944¹⁷, no córtex cerebral dorsolateral de coelhos, sob anestesia barbitúrica, como uma reação a vários tipos de estímulos locais, e essencialmente caracterizada por uma profunda e temporária depressão da atividade elétrica do tecido cortical, que ocorria primeiro no local estimulado e a partir dele se propagava como uma onda em todas as direções.

A velocidade de alastramento no córtex cerebral é da ordem de 3 mm/min, e em qualquer região afetada, a depressão é profunda numa estreita faixa de 8 a 10 mm por 1 a 2 min¹⁸. O alastramento depende das condições locais do tecido, no que respeita sua susceptibilidade à reação, sendo que as diferenças citoarquitetônicas e os sulcos constituem obstáculos a sua passagem. Portanto, especialmente no córtex com circunvoluções, o avanço da DA pode adquirir uma forma muito irregular²¹.

Em decorrência da despolarização das membranas tanto dos neurônios quanto das células da glia durante a DA, o potencial elétrico extracelular do córtex passa por uma variação de amplitude e duração maior que as oscilações que constituem o eletroencefalograma convencional (EEG)¹⁹. Essa variação negativa de voltagem com amplitude de 10 – 30 mV e duração de pelo menos 0,5 – 1 min é um elemento sempre presente e importante característica da DA. Considera-se que essa despolarização ocorra devido a um severo e transitório aumento da permeabilidade das membranas celulares, permitindo que o fluxo de íons siga seus gradientes eletroquímicos nos compartimentos intra e extracelular. Embora esse mecanismo não tenha sido ainda totalmente esclarecido, através da utilização de microeletrodos seletivos para íons específicos já está bem caracterizado que, de maneira sincrônica, com a variação lenta de voltagem e, portanto, com a depressão da atividade eletroencefalográfica, o K⁺ deixa a célula – sua concentração no meio extracelular eleva-se a um nível entre 30 – 60 mV – enquanto frações significativas de Cl⁻, Na⁺, Ca²⁺ e de água presentes nesse meio entram na célula. Devido ao movimento da água para o interior da célula, o tamanho do espaço extracelular fica transitoriamente reduzido^{15,31}.

No transcurso da DA cortical, em qualquer momento de máxima depressão da atividade elétrica espontânea, pode irromper, eventualmente, atividade elétrica anormal com características e propriedades convulsivas¹⁷. É necessário ressaltar um breve surto (1-5 s) de intensa atividade neuronal, descrito por Grafstein⁹, que em geral ocorre logo que um local é atingido pela DA, e que foi registrado por meio de

microeletrodos introduzidos no tecido cortical. Duas ou mais DAs podem ser provocadas em locais diferentes e quando se encontram estinguem-se.

Imediatamente após sua passagem, a DA é seguida por um período refratário absoluto de cerca de 1 a 2 min pois, tal qual numa onda, as manifestações da DA são reversíveis, restabelecendo-se o eletrocorticograma, o potencial de repouso e as concentrações iônicas do meio intra e extracelular. No córtex cerebral – para completa recuperação da atividade ao estado pré-DA que em grande parte depende do metabolismo energético – são necessárias pelo menos 1 a 2 h.

A relação da DA com os sintomas da aura

Considerando-se que em qualquer momento durante a DA somente uma estreita faixa de tecido cortical se encontra profundamente afetada, podemos esperar que a ocorrência desse fenômeno no homem provoque sintomas neurológicos focais e transitórios como os que ocorrem na aura da enxaqueca¹⁸. No que concerne à aura visual, sinais de atividade anormal seguidos por depressão da atividade – como no espectro fortificado – ou somente depressão da atividade, é o que se poderia esperar ocorrer, ou seja, cintilações seguidas por escotoma ou somente o escotoma.

Lashley¹⁴, neuropsicólogo e enxaquecoso, por vários anos mapeou um grande número de seus próprios escotomas que nunca foram seguidos por cefaléia, calculou em 3mm/min a velocidade com que o fenômeno propagava-se pelo campo visual e considerou, empiricamente, que o padrão do escotoma seria consistente com uma teoria de integração cortical baseada na interferência de ondas alastrantes de excitação.

Estudando os traços e linhas que compõem o espectro fortificado, W. Richards³⁸ considerou também serem essas alterações o resultado de atividade neuronal cerebral e concluiu, por meio de mapas eletrofisiológicos da topografia do campo visual no córtex estriado humano, que a velocidade máxima de propagação da onda é de 3,3 mm/min, velocidade esta, como o próprio autor assinala, concordante com a obtida por Lashley trinta anos antes.

Em 1945, Leão e Morison²¹ aventaram pela primeira vez a possibilidade de haver alguma relação entre a DA e a aura da enxaqueca. Essa associação foi enfatizada por Milner²⁷, que se baseou principalmente na relação temporal da aura visual – mapeada por Lashley – e na velocidade de alastramento da DA. Essa

relação não foi assinalada por Leão (comunicação pessoal) pelo fato de desconhecer o trabalho de Lashley publicado três anos antes.

Mesmo sendo uniforme a velocidade de propagação da excitação cortical, as linhas que compõem as cintilações – segundo a maioria dos pacientes – são maiores e caminham mais rápido à medida em que os escotomas cintilantes deslocam-se do ponto de fixação para a periferia do campo visual. Isso é o que se poderia esperar como consequência de um distúrbio numa estreita faixa de tecido deslocando-se, com velocidade constante, na área cortical visual, na direção do sulco parieto-occipital. Na retina, a densidade das células ganglionares diminui progressivamente do centro para a periferia, e sendo a densidade celular no córtex visual notadamente uniforme, uma onda movendo-se com velocidade constante através deste vai parecer mover-se mais rápido quando se move para a periferia³⁸.

Nos casos em que, na aura, os sintomas tácteis precedem os visuais, o escotoma cintilante aparece na periferia do campo visual e desloca-se para o centro, a velocidade do deslocamento diminui dramaticamente à medida em que o distúrbio se aproxima do centro da visão²². E isso também é o que se poderia prever de uma DA cortical, propagando-se da área somatosensorial para a visual, atingindo a borda anterior desta e prosseguindo em direção ao pólo occipital.

Apesar do mecanismo íntimo da DA ser ainda parcialmente obscuro, uma parte essencial desse é a transmissão de um distúrbio da função da membrana celular de uma célula a sua vizinha, por difusão de substâncias pelo fluído extracelular¹⁸. A maior proximidade de células certamente facilita o desencadear da DA. No homem, a densidade neuronal (número de neurônios por unidade de volume) é maior na área visual do que nas demais regiões do córtex. Considerando-se que o acúmulo de K^+ no meio extracelular exerce papel fundamental no mecanismo da DA, e sendo as células da glia essenciais na homeostase desse catião³¹, pode-se conjecturar que, no cérebro do homem, a alta densidade neuronal e a baixa relação glia-neurônio no córtex visual primário favoreçam o desencadear da DA nessa região. Essa conjectura é compatível com o fato de que os sintomas visuais são os mais frequentes a se apresentarem na aura da enxaqueca¹².

São interessantes as observações de W. Gowers⁸, que no início deste século, muito antes do surgimento de qualquer aparato complementar tecnicamente elaborado, através de observações puramente clínicas, descreveu e analisou os sintomas prodrômicos da enxaqueca considerando aspectos como: excitação; inibição; alastramento; regularidade e recuperação. Afirmou ser

evidente um distúrbio alastrante peculiar das estruturas nervosas e questionou a origem vascular, baseado no “caráter de descarga tão uniforme no seu contexto geral e tão ordeira em sua desordem”.

As alterações vasculares

A pesquisa das alterações vasculares na enxaqueca tomou novo impulso a partir dos anos 60 em decorrência da utilização de isótopos radioativos (Xe^{133}) para o estudo e a medida do fluxo sanguíneo cerebral (FSC). Apesar dos resultados iniciais conflitantes por dificuldades metodológicas, a utilização de equipamentos mais sofisticados (gamma câmara com 254 detectores e resolução espacial da ordem de 1-2 cm^2) levantou de modo mais consistente a possibilidade de que na enxaqueca, da DA possa ser a disfunção primária, e as alterações vasculares um epifenômeno.

No estudo das medidas do fluxo sanguíneo cerebral regional (FSCR) de pacientes com enxaqueca provocada por arteriografia carotídea, Olesen, Lauritzen e cols.^{16,35}, utilizando-se de Xe^{133} intracarotídeo, observaram que nos pacientes com enxaqueca com aura, e só nesses, ocorre durante a crise diminuição do FSCR que se iniciava na região occipital e se expandia no sentido anterior do cérebro, por vezes envolvendo todo o hemisfério, com velocidade em torno de 2-3mm/min. Essa “oligaemia alastrante”, como foi denominada, é restrita ao córtex, não respeita os territórios supridos pelas grandes artérias, tem sua progressão bloqueada pelos sulcos central e lateral e a auto-regulação preservada. Além disso, a reatividade vascular a estímulos como atividade mental e física está bloqueada e a resposta às variações do CO_2 diminuída em 50%. A hipoperfusão perdura todo o tempo da aura indo até além da fase inicial de dor, desvinculando, portanto, na enxaqueca com aura, as alterações da dinâmica vascular, dos mecanismos básicos da aura e da dor subsequente. A velocidade e o modo de propagação do hipofluxo apontavam para DA cortical, e por isso foram empreendidas experiências no córtex de ratos¹⁵, evidenciando que as alterações vasculares no decurso da DA apresentavam características semelhantes àquelas observadas nos pacientes com enxaqueca, tais como: hipoperfusão restrita ao córtex com a auto-regulação preservada, respostas reduzidas às variações do CO_2 e abolidas aos estímulos periféricos.

A magnitude do hipofluxo e seu alastramento tornaram-se assuntos polêmicos. Se para alguns investigadores³⁶ as medidas do FSCR teriam sido subestimadas – passíveis portanto de promover isquemia – e o alastramento não passaria de artefato

por um erro metodológico na avaliação da irradiação difundida do território vizinho normoperfundido, para outros¹³ seria impossível prever – por análise teórica – qual a importância da irradiação difundida na medida do FSCR, considerando-se a aparelhagem utilizada. Com respeito a essa discordância, o trabalho de Woods e cols.⁴⁴ assume papel importante, pois utilizando-se de metodologia complexa, que incluía o uso de tomografia por emissão de pósitron, e sem que houvesse interferência da irradiação difundida de territórios vizinhos, tiveram a oportunidade de flagrar imagens no exato momento em que uma paciente apresentava crise “não provocada” de enxaqueca com aura atípica. Registrou-se, então, claramente, a existência de hipoperfusão alastrante cortical (decremento máximo na ordem de 40%), que caminhou anteriormente a partir da região occipital com velocidade constante, não respeitando territórios de irrigação de grandes vasos, semelhante portanto em magnitude e duração ao hipofluxo que ocorre após a DA.

DA: perspectivas neuro-humorais

O termo Depressão Alastrante envolve dois aspectos distintos: atributos locais e propriedades de propagação. Com respeito a este último, historicamente, tanto o K^+ quanto o glutamato sempre foram os elementos mais visados como responsáveis pelo “caminhar” da reação. Considera-se atualmente que a quantidade de K^+ liberado durante a DA seja suficiente para manter sua propagação²⁵. Obrenovitch e cols.³⁴ estudando a propagação da DA, utilizando-se da técnica de sondas microdiálise implantadas no córtex, concluem – como Grafstein há 40 anos⁹ – que o aumento do K^+ no meio extracelular é elemento fundamental para a propulsão do fenômeno. Além disso, o fluxo de Ca^{2+} através dos canais NMDA ativados é essencial para propagação. E que o aumento na concentração de glutamato no meio extracelular é transitório e não é pré-requisito fundamental para a propagação da DA.

Embora os efeitos do glutamato sobre a DA sejam ainda assunto polêmico³², já foi demonstrado que a onda de Leão pode ser bloqueada por antagonistas competitivos e não-competitivos de receptores N-methyl-D-aspartate (NMDA). Esse fato oferece a possibilidade de que tais receptores possam se tornar um alvo em potencial para a pesquisa de drogas anti-enxaqueca.

Recentemente, Nedergaard e cols.³⁰, utilizando-se de corantes (Lucifer Yellow e Rodamina) em tecido isolado de retinas e baseando-se na semelhança da propagação das ondas de Ca^{2+} em culturas de astrócitos, consideram

que a propagação da DA é dependente tanto da passagem de Ca^{2+} nas “gap junctions” quanto da ativação de receptores NMDA.

O óxido nítrico (ON) é uma simples molécula diatômica sintetizada pela óxido nítrico sintetase, e sobre o qual várias ações biológicas têm sido recentemente imputadas²³. Embora seja o principal determinante do tono vascular de repouso da microcirculação, no âmbito da enxaqueca, o seu papel ainda não está totalmente esclarecido parecendo ter uma função importante na fase álgica da doença. A esse propósito, torna-se de grande interesse os seguintes aspectos: 1) a ativação dos receptores NMDA – Ca^{2+} dependente – está envolvida na produção de ON⁷; 2) no córtex de ratos, a DA provocou o aumento da enzima óxido nítrico sintetase em células endoteliais e no corpo estriado⁴ e 3) em tecido isolado de retinas, o ON diminuiu a velocidade de propagação da DA de modo concentração-dependente⁴².

A observação dos efeitos sobre a velocidade da DA, de drogas que atuam na enxaqueca, é atrativa e promissora principalmente se considerarmos que retinas isoladas de aves representam um excelente modelo para esse tipo de observação (ver mais adiante). Em relação a este aspecto, embora o sumatriptan – agonista de receptores serotoninérgicos 5-HT_{1D} – não tenha sido clinicamente efetivo na duração nem nas características da aura na enxaqueca³, mostrou-se capaz de bloquear reversivelmente a DA em tecido isolado de retina de modo concentração-dependente³³.

A ocorrência da DA no homem

No trabalho original de Leão¹⁷, a DA foi registrada no córtex de coelhos, pombos e gatos. Posteriormente, também foi claramente evidenciada no córtex de outros animais – camundongo, rato, cobaia, jacaré, sagüí, e macaco²⁴ – e em diversas aglomerações neurais, tais como o hipocampo e o corpo estriado²⁰, o cerebelo⁵ e até mesmo a medula espinhal⁴⁰, que curiosamente parecia ser imune ao fenômeno. Na preparação isolada da porção nervosa da retina de aves (no embrião dos vertebrados a retina é parte do encéfalo), o estudo e a pesquisa dos mecanismos básicos da DA²⁵ encontrou campo fértil, pois nessa a DA é similar à cortical e pode ser visualizada como uma mancha esbranquiçada devido à variação de luz difundida que acompanha a onda. Acresce o fato de ser uma preparação que não sofre interferência de reações vasculares, por ser a retina de aves desprovida de vasos sanguíneos. Contudo, animais de experimentação fornecem somente meios indiretos de se estudar o papel da DA no homem. Tentativas mais

diretas, como durante as crises de enxaqueca ou no transcurso de neurocirurgias, encontram limites técnicos e obviamente éticos.

Não existe qualquer motivo para se ter dúvida de que o córtex – ou outra aglomeração neuronal – do homem possa se tornar suscetível e apresentar a DA^{37,39} da mesma maneira que o córtex de outros mamíferos. Avoli¹, utilizando-se de tecido neocortical humano *in vitro*, registrou DAs tanto espontâneas quanto provocadas, a partir da diminuição da concentração dos íons magnésio no meio extracelular. A dificuldade em se obter DA no córtex do homem durante neurocirurgias²⁶, em condições semelhantes àsquelas nas quais a DA é provocada em animais, reflete muito mais a dificuldade de se modificar de modo apropriado a suscetibilidade do tecido do que considerá-lo resistente em expressar o fenômeno.

A viabilidade de métodos não-invasivos para o estudo da DA no homem também é limitada. Técnicas de monitoração necessitam resolução espacial e temporal da ordem de milímetros por poucos segundos para demonstrar as principais características da onda de depressão. O EEG não tem resolução suficiente para registrar o fenômeno^{6,15}, pois além do efeito de curto-circuito formado pela baixa resistência do campo extracraniano com a alta resistência das meninges e dos ossos,⁶ a faixa de tecido onde está ocorrendo a reação é da ordem de poucos milímetros de largura, e mesmo a total abolição da atividade elétrica nessa região não seria claramente registrada utilizando essa técnica. A limitada resolução das medidas do FSCR (da ordem de centímetros e minutos) não permite que se evidencie com clareza detalhes que possam ser comparados aos que ocorrem nos animais de experimentação durante e após a DA. Porém o poder de medida e análise dos métodos não-invasivos vem constantemente sendo aumentado, e é de se esperar a comprovação da ocorrência da DA cortical na enxaqueca por outras técnicas como, por exemplo, através do sistema de varredura termovisual⁴¹ ou da magnetoencefalografia².

AGRADECIMENTO

O autor é grato ao prof. Hiss Martins Ferreira pelas valiosas sugestões na elaboração do texto.

SUMMARY

The role of spreading depression in the pathophysiology of migraine. Cortical Spreading Depression is a complex neurophysiological reaction that is related to the migraine aura. We can conjecture that it could be correlated with the migraine headache. The measure of the regional cerebral blood flow during migraine attack show similarity with the vascular reaction in cerebral

cortex of experimental animals during spreading depression. The occurrence of the Leão wave in neuronal aggregations in different kinds of mammals and in the human cerebral cortex slices, allow us to say that the demonstration of this phenomenon in men *in vivo* is only a question of time. The improvement of both the *in vitro* laboratory techniques and *in vivo* indirect methods to study the spreading depression of Leão may lead to a better understanding of the basic mechanism of migraine.

KEY WORDS

Spreading depression, migraine, aura, physiopathology.

Referências

1. Avoli, M.; Drapeau, C.; Louvel, J.; Pumain, R.; Oliver, A.; Villemure, J.G. Epileptiform activity induced by low extracellular magnesium in the human cortex maintained *in vitro*. *Ann Neurol*, 30: 589-596, 1991.
2. Barkley, G.L.; Moran, J.E.; Takanashi, Y.; Tepley, N. Techniques for DC magnetoencephalography (review). *J Clin Neurophysiol*, 8: 189-199, 1991.
3. Bates, D.; Ashford, E.; Dawson, R.; Ensink, M.; Gilhus, N.E.; Olesen, J.; Pilgrim, A.J.; Shevin, Subcutaneous sumatriptan during the migraine aura. *Neurology*, 44: 1587-1592, 1994.
4. Chopp, M.; Chen, Q.; Zang, Z. G.; Bodzin, G.; Welch, K.M.A. Nitric oxide synthase is induced in cerebral endothelial cells by spreading depression. *Proc VI Congress Int Head Soc. Paris*, 1993: 117.
5. Fiková, E.; Bures, J.; Koshtoyants, O. Kh.; Krivánek, J.; Weiss, T. Leão's spreading depression in the cerebellum of rat. *Experientia*, 17: 1-5, 1961.
6. Gardner-Medwin, A.R.; Mutch, W.A.C. Experiments on Spreading Depression in Relation to Migraine and Neurosurgery. *An. Acad. Brasil. Cienc*, 56: 423-430, 1984.
7. Garthwaite, J.; Charles, S.L.; Chess-Williams, R. Endothelium-derived relaxing factor release on activation of NMDA receptors suggests role as intercellular messenger in the brain. *Nature*, 336: 385-388, 1988.
8. Gowers, W.R. Clinical lectures on the bordeland of epilepsy. III. Migraine. *Br Med J*, 2: 1617-1622, 1906.
9. Grafstein, B. Mechanism of spreading cortical depression. *J. Neurophysiol*, 19: 154-171, 1956.
10. Hardebo, J.E. Migraine – Why and how a cortical excitatory wave may initiate the aura and headache. *Headache*, 31: 213-221, 1991.
11. Herrera, D.G.; Maisinger, D.; Gadient, R.; Boeckh, C.; Otten, U.; Cuello, A.C. Spreading depression induces c-fos immunoreactivity and NGF mRNA in rat cerebral cortex. *Brain Research*, 602: 99-103, 1993.
12. Jesus, C.A.S.; Zukerman, E.; Hannuch, S.N.M. Migraine with aura in childhood and adolescence – clinical features of the aura (abstract). XI Migraine Trust International Symposium. *Cephalalgia*, 16: 376, 1996.
13. Kronborg, D.; Dalgaard, P.; Lauritzen, M. Letter to the Editor. *Arch Neurol*, 47: 124-125, 1990.
14. Lashley, K.S. Patterns of cerebral integration indicated by the scotomas of migraine. *Archs. Neurol. Psychiat*, 46: 331-339, 1941.
15. Lauritzen, M. Cerebral blood flow in migraine and cortical spreading depression. *Acta Neurol Scand*, 76: 1-40, 1987.
16. Lauritzen, M.; Skyhy Olsen, T.; Larsen, N.A.; Paulson, O.B. Changes in regional cerebral blood flow during the course of classic migraine attacks. *Ann. Neurol*, 13: 633-641, 1983.
17. Leão, A.A.P. Spreading Depression of Activity in the cerebral cortex. *J. Neurophysiol*, 7: 359-390, 1944.
18. Leão, A.A.P. On the inferred relationship of migraine and

- spreading depression. *Advances in headache research*. F. Clifford Rose. John Libbey & Co Ltd., 19-24, 1987.
19. Leão, A.A.P. The slow voltage variation of cortical spreading depression of activity. *EEG Clin. Neurophysiol*, 3: 315-321, 1951.
 20. Leão, A.A.P.; Martins-Ferreira, H. Nota sobre a ocorrência da depressão alastrante no hipocampo e no corpo estriado. *An Acad. Brasil. Ci*, 30: 1, 1958.
 21. Leão, A.A.P.; Morison, R.S. Propagation of Spreading Cortical Depression. *J. Neurofisiol*, 8: 33-45, 1945.
 22. Lord, G.D.A. Clinical characteristics of the migrainous aura. In: Amery, W.K.; Wauquier, A.; eds: *The prelude to the migraine attack*. London: Baillière Tindal, 87-98, 1986.
 23. Loscalzo, J. Nitric oxide and vascular disease. *New Engl J Med*, 333: 251-253, 1995.
 24. Marshall, W.H. Spreading cortical depression of Leão. *Physiol. Rev*, 39: 239-279, 1959.
 25. Martins-Ferreira, H. Spreading depression a neurohumoral reaction. *Braz. J Med Biol Res*, 27: 851-963, 1994.
 26. McLachlan, R.S.; Girvin, J.P. Spreading depression of Leão in rodent and human cortex. *Brain Res*, 666: 133-136, 1994.
 27. Milner, P.M. Note on a possible correspondence between the scotomas of migraine and spreading depression of Leão. *EEG. Clin. Neurophysiol*, 10: 705, 1958.
 28. Moskowitz, M.A. The neurobiology of vascular head pain. *Ann Neurol*, 16: 157-168, 1984.
 29. Moskowitz, M.A.; Nozaki, K.; Kraig, R.P. Neocortical spreading depression provokes the expression of C-fos protein-like immunoreactivity within trigeminal nucleus caudalis via trigeminovascular mechanisms. *J Neurosci*, 13(3): 1167-1177, 1993.
 30. Nedergaard, M.; Cooper, A.J.L.; Goldman, S.A. Gap Junctions are required for the propagation of spreading depression. *J Neurobiol*, 28: 433-444, 1995.
 31. Nicholson, C.; Kraig, R.P. The behavior of extracellular ions during spreading depression. In: Zeuthen, T.; ed: *The application of ion-selective microelectrodes*. New York: Elsevier/North Holland Biomedical Press, 217-238, 1981.
 32. Maranhão-Filho, P.A.; Leão, A.A.P. A note on the action of glutamine on cortical spreading depression. *Cephalalgia*, 11: 201-204, 1991.
 33. Maranhão-Filho, P.A.; Martins-Ferreira, H.; Vincent, M.B.; Ribeiro, L.J.C.; Novis, S.A.P. Sumatriptan bloqueia a Depressão Alastrante em retinas isoladas de pintos. XVII Congresso Brasileiro de Neurologia. Curitiba, 1996. (no prelo)
 34. Obrenovitch, T.; Zilkha, E. High extracellular potassium, and not extracellular glutamate, is required for propagation of spreading depression. *J Neurophysiol*, 73: 2107-2114, 1995.
 35. Olesen, J.; Larsen, B.; Lauritzen, M. Focal hiperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Ann. Neurol*, 9: 344-352, 1981.
 36. Olsen, S.T.; Friberg, L.; Lassen, A.N. Ischemia may be the primary cause of the neurologic deficits in classic migraine. *Arch Neurol*, 44: 156-161, 1987.
 37. Penfield, W.; Welch, K. Instability of response to stimulation of the sensory motor cortex of man. *J Physiol*, 109: 358-365, 1949.
 38. Richards, W. The fortification illusions of migraines. *Sc. Am*, 224: 89-96, 1971.
 39. Sranka, M.; Brozek, G.; Bures, J.; Nádvornik, Functional ablation by spreading depression. Possible use in human stereotaxic neurosurgery. *Appl. Neurophysiol*, 40: 48-61, 1977.
 40. Streit, D.S.; Ferreira, C.R.; Martins-Ferreira, H. Spreading depression in isolated spinal cord. *J Neurophysiol*, 74: 888-890, 1995.
 41. Tsykalov, E.N.; Petrov, A.V.; Taratorin, A.M.; Kuznetsová, G.D.; Korolevá, V.I. Intrinsic temperature fields related to excitation of the rat cortex. *Doklady Akademii Nauk SSSR*, 278: 249-252, 1984.
 42. Ulmer, H.J.; Lima, V.M.F.; Hanke, W. Effects of nitric oxide on retinal spreading depression. *Brain Res*, 691: 239-242, 1995.
 43. Wolff, H.G. *Headache and other head pain*. New York: Oxford University Press, p.1-688, 1963.
 44. Woods, P.R.; Iacoboni, M.; Mazziotta, J.C. Brief report: bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *New Engl J Med*, 331: 1689-692, 1994.

Endereço para correspondência:

Péricles de A. Maranhão-Filho
 Av. Canal de Marapendi 1680/1802
 22631-050 Rio de Janeiro (RJ)
 E-mail: pericles@uninet.com.br