IV CONGRESSO BRASILEIRO DE SAÚDE ON-LINE

EIXO INTESTINO-CÉREBRO E SUA RELAÇÃO COM A ENXAQUECA

ISADORA HELEN CAVALCANTE; MARINA LAYARA SINDEAUX BENEVIDES

RESUMO

Introdução: A enxaqueca é um distúrbio neurológico complexo e multifatorial, caracterizado por dores de cabeça frequentes e debilitantes. Uma disfunção no eixo intestino-cérebro pode ocasionar uma gama de distúrbios neurológicos, entre eles a enxaqueca. Dessa forma se levantou a hipótese de que os probióticos pudessem apresentar efeito de alívio ou profilático para crises de enxaqueca por diversas formas, podendo gerar a regulação no eixo intestino-cérebro, o que traz a perspectiva de um tratamento complementar à farmacologia tradicional, que por sua vez pode gerar efeitos colaterais e possuir altos custos, o que diminui a aceitação dos pacientes a terapia tradicional. **Objetivo:** Revisar a relação entre a saúde intestinal e a ocorrência de enxaquecas, e como a administração de probióticos pode atenuar as crises de dor. **Materiais e métodos:** O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura realizada no ano 2023, nas bases de dados PubMed, Lilacs e Scielo. **Resultados:** Observou-se reduções significativa na intensidade das crises de enxaqueca, duração e incidência. Além disso em pacientes que apresentavam rigidez cervical houve grande melhora. Em estudo feito com pacientes que apresentavam SII e enxaqueca foi percebida melhora dos quadros de dores gastrointestinal. **Conclusão:** Conclui-se que o eixo intestino-cérebro é de fundamental importância para amenizar a ocorrência de dores migrâneas relacionadas a enxaqueca, e que a suplementação de probióticos é uma alternativa eficaz para modular a microbiota intestinal em casos de disbiose intestinal em pacientes com enxaqueca. Ainda são necessários mais estudos para definir cepas e quantidades específicas em seu tratamento.

Palavras-chave: Disbiose; Dor; Eixo Intestino-Cérebro; Enxaqueca comum; Probióticos.

1 INTRODUÇÃO

A enxaqueca é um distúrbio neurológico complexo e multifatorial, caracterizado por dores de cabeça frequentes e debilitantes. Ocorre de forma recorrente, apresentando episódios de dores moderadas a intensas, com crises que podem apresentar durações de 4 horas até 3 dias. As crises sintomáticas podem ser acompanhadas de sintomas como fotofobia, náuseas, vômito, osmofobia e fonofobia (MARTAMI *et al.,* 2019). Segundo o Comitê de Classificação de Cefaléia da Sociedade Internacional de Cefaléia (IHS) existem dois subtipos principais de enxaqueca: enxaqueca sem aura e enxaqueca com aura. Verifica-se a ocorrência de aura em um a cada três pacientes com enxaqueca. A aura se caracteriza mais recorrentemente por sintomas neurológicos focais transitórios, ocorrendo em mais de 90% dos acometidos, e menos comumente por sintomas sensoriais como distúrbios de dicção e parestesia (Evans; Burch; Frishberg., *et al* 2020).

O diagnóstico da enxaqueca crônica é feito quando o indivíduo apresenta dores por um período maior ou igual a 15 dias no mês, acompanhado de sintomas característicos em ao menos 8 episódios, caso o paciente apresente menos que 14 crises por mês, a condição é

DOI: 10.51161/conbrasau2023/19191

diagnosticada como enxaqueca episódica (IHS, 2018). O global Burgen of Disease (GBD) publicou em 2018 um estudo no qual a enxaqueca foi aceita como a principal causa de incapacidade em pessoas adultas.

A nomenclatura "eixo intestino-cérebro" indica uma conexão mútua entre o trato gastrointestinal (TGI) e o sistema nervoso central (SNC). O cérebro age regulando funções do TGI inerentes às funções sensoriais e secretivas, além de mediar as repercussões do estresse nas funções intestinais. Concomitantemente estudos levam a crer que o TGI também seja capaz de afetar o SNC, interferindo em funcionalidades a nível cerebral, como comportamento, nocicepção e cognição. Dessa forma uma disfunção no eixo intestino-cérebro pode ocasionar uma gama de distúrbios neurológicos, entre eles a enxaqueca (MAYER EA; TILLISCH K; GUPTA A, 2015).

Ainda não é possível descrever com certeza a relação entre a ocorrência de distúrbios gastrointestinais e crises de enxaqueca, porém uma possível causa está conectada com o aumento da permeabilidade intestinal, o que gera respostas inflamatórias e liberação de citocinas pró-inflamatórias (LIEBREGTS *et al*., 2007). A elevação dos níveis dessas quimocinas pode ocasionar uma estimulação e ativação dos nervos trigêmeos, liberação de óxido nítrico e outros mediadores bioquímicos que levam à inflamação e consequentemente causam enxaquecas (TAGHDIRI; TOGHA; RAZEGHI, *et al*, 2015).

Os probióticos podem diminuir a permeabilidade intestinal, elevar os níveis de ácidos graxos de cadeia curta (SCFA), reduzir endotoxinas e diminuir a inflamação (Mennigen; Bruewer, 2009). Dessa forma se levantou a hipótese de que os probióticos pudessem apresentar efeito de alívio ou profilático para crises de enxaqueca por diversas formas, podendo gerar a regulação no eixo intestino-cérebro, o que traz a perspectiva de um tratamento complementar à farmacologia tradicional, que por sua vez pode gerar efeitos colaterais e possuir altos custos, o que diminui a aceitação dos pacientes a terapia tradicional (DO; SONG; ASHINA; 2019). O objetivo deste estudo é revisar a relação entre a saúde intestinal e a ocorrência de enxaquecas, e como a administração de probióticos pode atenuar as crises de dor.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura. A coleta de dados foi realizada no ano de 2023, nas bases de dados PubMed, Lilacs e Scielo, foram utilizadas as seguintes combinações de descritores: Disbiose, Dor, Eixo Cérebro-Intestino, Enxaqueca comum e Probióticos.

Os critérios de inclusão utilizados para a seleção dos artigos foram os seguintes: Artigos publicados nos últimos 5 anos, estudos que tivessem relação com o tema, trabalhos publicados no formato de artigo científico, disponíveis na íntegra, estudos experimentais e ensaios clínicos. Os critérios de exclusão adotados foram: Estudos disponíveis on-line apenas de forma resumida, trabalhos do tipo boletins informativos, resenha, carta e editoriais.

A priori os estudos foram analisados por título, na sequência os resumos foram lidos. Ao final os trabalhos que tivessem relação com o tema foram lidos na íntegra e aplicados critérios de exclusão e inclusão, resultando em 5 artigos para a construção do escopo desta revisão.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram incluídos nesse estudo 5 estudos científicos. Geograficamente dois estudos foram realizados no Irã, um no Japão, um nos Estados Unidos e um na China. Esses estudos tiveram como abordagem principal estudar a relação entre a saúde gastrointestinal e a incidência de enxaqueca, e como a suplementação de probióticos pode influenciar na sintomatologia dessa

DOI: 10.51161/conbrasau2023/19191

condição. Os principais achados encontrados nos estudos foi a relação de diminuição de dor, gravidade, incidência e duração das crises de enxaqueca após a suplementação com probióticos. Além disso o fato de ter se visto uma real correlação entre o intestino e o cérebro, e como é importante a regulação desse eixo para o controle de crises de enxaqueca.

Sunagawa., *et al* 2018 realizaram um estudo comparativo cruzado duplo cego controlado por placebo com 29 voluntários de ambos os sexos entre 20 e 80 anos, que apresentassem sintomas de e rigidez e dor na cabeça, pescoço e ombros, divididos igualmente em 2 grupos. O grupo probiótico recebeu 250 mg de Bacillus *subtilis var. natto* e o segundo grupo um placebo. O grupo probiótico apresentou melhora significativa na dor de cabeça, reduziu escore de rigidez e dor cervical e de ombros, em comparação ao período antes da suplementação probiótica. Os resultados desse estudo sugerem que suplementação de *Bacillus subtilis var. natto* pode aliviar dores de cabeça e rigidez e dor crônicas nos ombros e pescoço.

Um estudo randomizado duplo-cego controlado foi realizado por Martami., et al 2019 com o objetivo de verificar os efeitos da suplementação probiótica multiespécie em marcadores inflamatórios e características episódicas e crônicas da enxaqueca. Este estudo contou com 40 pacientes diagnosticados com enxaqueca episódica e 39 com enxaqueca crônica. Foram administradas duas cápsulas contendo 14 cepas probióticas *(Bacillus subtilis PXN 21, Bifidobacterium bifidum PXN 23, Bifidobacterium breve PXN 25, Bifidobacterium infantis PXN 27, Bifidobacterium longum PXN 30, Lactobacillus acidophilus PXN 35, Lactob. delbrueckii ssp. bulgaricus PXN 39, Lactob. casei PXN 37, Lactob. plantarum PXN 47, Lactob. rhamnosus PXN 54, Lactob. helveticus PXN 45, Lactob. salivarius PXN 57, Lactococcus lactis ssp. lactis PXN 63 e Streptococcus thermophilus PXN 66).* Após 10 semanas de experimento observou-se uma diminuição significativa na quantidade de crises de enxaqueca no grupo que suplementou probióticos, assim como na gravidade das crises e tempo. Percebeu-se a diminuição da necessidade de analgesia no grupo com enxaqueca episódica e crônica. Ao final do estudo concluiu-se que a mistura multiespécie pode ser eficaz na melhora de enxaquecas crônicas e episódicas.

Em 2019 foi realizado por Xie., *et al*., um ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado cruzado com o objetivo de analisar o potencial de uma dieta saudável na eliminação de IgG em combinação com probióticos na enxaqueca mais síndrome do intestino irritável. Foram utilizados nesse estudo 60 pacientes previamente diagnosticados com Síndrome do Intestino Irritavel (SII) e enxaqueca. Foram detectadas 266 variedades de anticorpos IgG de acordo com o método ELISA. Os voluntários foram divididos em três grupos: Tratamento de dieta de eliminação de IgG ou probióticos ou dieta combinada com probióticos. Houve a melhora da enxaqueca, dos sintomas gastrointestinais e o uso de analgesia foi reduzido. A dieta de eliminação de IgG em combinação ao uso de probióticos se mostrou benéfica no tratamento de enxaqueca mais SII.

Segundo Tang *et al* 2020 a disbiose na microbiota intestinal leva à enxaqueca por meio da regulação positiva do TNFÿ**.** Foram realizados experimentos de forma cega com camundongos com enxaqueca induzida por nitroglicerina. O grupo probiótico recebeu primeiramente antibióticos de amplo espectro, após isso foi administrado probióticos por meio de gavagem oral. Verificou-se que a antibioticoterapia prolongou a gravidade da enxaqueca e este prolongamento foi bloqueado pela deleção do fator de necrose tumoral-alfa (TNFÿ). Concluiu-se que a disbiose intestinal gera cronicidade da enxaqueca e a recuperação da saúde intestinal pode ser uma terapia alternativa para a dor crônica.

Ghavami., *et al* 2021 estudaram em um ensaio clínico multicêntrico, randomizado, controlado por placebo, duplo-cego de grupos paralelos, o efeito da suplementação de prébioticos e probióticos nas características da enxaqueca e biomarcadores inflamatórios em mulheres com enxaqueca**.** Participaram desse estudo 69 mulheres com idade entre 20 e 50 anos de idade, com diagnóstico prévio de enxaqueca. As participantes do grupo de intervenção

DOI: 10.51161/conbrasau2023/19191

receberam uma cápsula de 500 mg de suplementação simbiótica contendo 109 UCF de 12 cepas probióticas e um prebiótico (*Lactobacillus casei, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus helveticus, Lactobacillus bulgaricus, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus gasseri, Bifidobacterium breve, Bifi dobacterium longum, Bifidobacterium lactis, Bifidobacterium bifidum, e Streptococcus thermophilus*, e Frutooligossacarídeos (FOS)). O grupo de intervenção apresentou uma diminuição siginificativa da frequência de crises e gravidade dos ataques de enxaqueca, redução da analgesia e redução de problemas intestinais e do nível de zonulina. Estatisticamente a diminuição na duração e gravidade da enxaqueca não foi satisfatório, porém a suplementação probiótica pode ser um tratamento complementar para enxaqueca.

4 CONCLUSÃO

Ao final desta revisão pôde se concluir que o eixo intestino-cérebro é de fundamental importância para amenizar a ocorrência de dores migrâneas relacionadas a enxaqueca, e que a suplementação de probióticos é uma alternativa eficaz para modular a microbiota intestinal em casos de disbiose intestinal em pacientes com enxaqueca crônica ou esporádica. Ainda são necessários mais estudos com o objetivo de definir cepas e quantidades específicas para esta condição específica.

REFERÊNCIAS

COMITÊ DE CLASSIFICAÇÃO DE CEFALÉIA DA SOCIEDADE INTERNACIONAL DE CEFALÉIA (IHS). A Classificação Internacional de Cefaleias, 3ª edição. **Cefalalgia**. 2018.

DO, T. P; SONG, G; ASHINA M. Novidades terapêuticas na enxaqueca: novas drogas, nova esperança? **J. Dor de cabeça**. 2019.

EVANS RW, BURCH RC, FRISHBERG BM, et al. Neuroimagem para enxaqueca: revisão sistemática da American Headache Society e diretriz baseada em evidências. **Dor de cabeça** 2020.

MARTAMI. F*., et al.* Os efeitos de um suplemento probiótico multiespécie em marcadores inflamatórios e características de enxaqueca episódica e crônica: um estudo randomizado duplo- cego controlado, **Cephalalgia**. International Headache Society (IHS), 2019.

FINDINGS FROM THE GLOBAL BURDEN OF DISEASE STUDY (GBD). Institute for health metrics and evaluation, 2018.

GHAVAMI., *et al.* Efeito da suplementação simbiótica nas características da enxaqueca e biomarcadores inflamatórios em mulheres com enxaqueca: Resultados de um estudo controlado randomizado, **Elsevier** Ltd, 12 de maio de 2021.

LIEBREGTS *et al.,* Ativação Imunológica em Pacientes com Síndrome do Intestino Irritável. **Gastroenterologia,** 2007.

LIPTON, R. B; SILBERSTEIN, S. D. Cefaléia migrana episódica e crônica: quebrando barreiras para tratamento e prevenção ideais. Dor de cabeça, 2015.

MARTAMI *et al*., Os efeitos de um suplemento probiótico multiespécie em marcadores

DOI: 10.51161/conbrasau2023/19191

inflamatórios e características episódicas e crônicas da enxaqueca: um estudo randomizado duplo-cego controlado. **Cephalalgia,** 2019.

MAYER, E. A, TILLISCH, K; GUPTA, A. Eixo intestino/cérebro e a microbiota. **J Clin Invest.** 2015.

MENNIGEN R; BRUEWER M. Efeito dos probióticos na função da barreira intestinal. **Ann NY Acad Sci** 2009.

NAGHIBI, M M; DAY, R; STONE, S; HARPER, A. Probióticos para a profilaxia da enxaqueca: uma revisão sistemática de ensaios randomizados controlados por placebo. **J Clin Med**, 2019.

SUNAGAWA., *et al*. Efeitos de produtos contendo *Bacillus subtilis var. natto* em indivíduos saudáveis com rigidez de pescoço e ombros, um estudo cruzado randomizado duplo-cego, controlado por placebo. **Biol Pharm Bull.** 2018.

TAGHDIRI F, TOGHA M, RAZEGHI JAHROMI S, et al. Cele coxib vs prednisona para o tratamento da cefaléia por abstinência em pacientes com cefaléia por uso excessivo de medicamentos: um ensaio clínico randomizado, duplo-cego. Dor de cabeça 2015.

TANG *et al.,* A disbiose da microbiota intestinal aumenta a dor semelhante à enxaqueca por meio da regulação positiva do TNFÿ. **Mol Neurobiol.** Janeiro de 2020.

XIE., *et al.*Efeitos da dieta baseada na eliminação de IgG combinada com probióticos na enxaqueca mais síndrome do intestino irritável. 2019.

DOI: 10.51161/conbrasau2023/19191