



## FATORES AMBIENTAIS, GENÉTICOS E NUTRICIONAIS COMO DESENCADEANTES DE CRISES DE ENXAQUECA

ALINE VIANA SANTIAGO; GIAN LUCA DE ARAÚJO COUTINHO COELHO; IANA BANTIM FELÍCIO CALOU, JOILANE ALVES PEREIRA-FREIRE

### RESUMO

A enxaqueca é um distúrbio neurológico comum, caracterizado por dores de cabeça debilitantes e diversos sintomas somatossensoriais e motores. Destaca-se a influência de fatores genéticos e do estilo de vida, como padrões de sono, atividade física, alimentação e níveis de estresse, na manifestação da enxaqueca. Introduce-se o Índice Inflamatório Dietético (DII) como uma ferramenta para avaliar o potencial inflamatório da dieta. O objetivo deste estudo é analisar como os fatores ambientais, genéticos e dietéticos podem ser um gatilho para desencadear as crises de enxaqueca. Além disso, são mencionados alimentos frequentemente associados ao desencadeamento de crises de enxaqueca e várias dietas que mostram resultados promissores, como a dieta sem glúten, a dieta DASH e dietas ricas em antioxidantes. Nesse estudo serão abordadas as associações entre padrões alimentares e a excreção de sódio e potássio na urina com características clínicas da enxaqueca, além da relação entre estresse oxidativo, consumo de alimentos antioxidantes e risco de desenvolvimento de enxaqueca. Os resultados revelam uma interação complexa entre fatores ambientais, genéticos e nutricionais na etiologia da enxaqueca, destacando a importância de abordagens multidisciplinares para o manejo eficaz dessa condição. No entanto, apesar dos avanços na compreensão dos fatores desencadeantes da enxaqueca, ainda não existe uma dieta específica comprovadamente eficaz para seu tratamento, destacando a necessidade de mais pesquisas nessa área. Em suma, conclui-se que a enxaqueca é influenciada por uma variedade de fatores e que abordagens individualizadas e mais estudos são necessários para melhor compreender e gerenciar essa condição.

**Palavras-chave:** Enxaqueca; estresse oxidativo; estilo de vida; dieta

### 1 INTRODUÇÃO

A enxaqueca é um distúrbio neurológico frequente caracterizado por dores de cabeça debilitantes - que duram cerca de 4 a 72 horas - e uma infinidade de distúrbios somatossensoriais e motores transitórios, contribuindo para aproximadamente 5,6% das incapacidades na população global (GBD, 2016). Este distúrbio tem uma base genética importante e pode ser influenciado por diversos aspectos do estilo de vida, tais como padrões de sono, atividade física (AF), níveis de estresse e padrões alimentares. Alguns padrões alimentares têm potencial pró-inflamatório, tendo sido recentemente desenvolvido e validado o Índice Inflamatório Dietético (DII) com base em seis marcadores inflamatórios (interleucinas (IL)-1b, IL-4, IL-6, IL-10, fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e proteína C reativa (PCR)) que estima esse potencial a partir de 45 itens que apresentam maior ou menor efeito inflamatório (Schürks *et al.*, 2018).

Alguns alimentos têm sido consistentemente associados ao desencadeamento de crises de enxaqueca, incluindo chocolate, cafeína, frutas cítricas, nozes, sorvete, tomate, cebola, laticínios, bebidas alcoólicas, glutamato monossódico (MSG), histamina, tiramina, feniletilamina, nitritos, aspartame, sucralose e glúten. (Hindiye *et al.*, 2020). Dietas como dieta

sem glúten, dietas de eliminação de imunoglobulina G (IgG), dieta Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), dietas com baixo teor de gordura, dietas com baixo índice glicêmico, dietas contendo ácidos graxos com alto teor de ômega-3 e baixo teor de ômega-6 e dietas cetogênicas apresentam resultados promissores, ainda que não exista, atualmente, uma dieta padrão ouro específica para enxaqueca. (Liu *et al.*, 2023).

A ocorrência de crises de enxaqueca desencadeada por alimentos pode variar conforme a quantidade e o momento da exposição. Identificar e evitar os alimentos envolvidos na crise é crucial para o manejo da doença. Em algumas situações específicas, como na doença celíaca e nas alergias alimentares, crises de enxaqueca podem ser desencadeadas após a ingestão do alimento causador da hipersensibilidade. (Hindiyyeh *et al.*, 2020)

Os fatores genéticos envolvidos na etiologia da enxaqueca determinam que alguns indivíduos sejam mais passíveis ao efeito desencadeante de crises de diferentes alimentos, ingredientes alimentares ou bebidas. Tais gatilhos alimentares, uma vez identificados com precisão devem ser evitados como forma de tratamento. A enxaqueca é um distúrbio multifásico, podendo ser episódica ou crônica, com ou sem aura. A fase premonitória começa 3 dias antes da fase de cefaleia e envolve uma complexa interação entre regiões cerebrais corticais e subcorticais, incluindo hipotálamo e os núcleos do tronco cerebral que modulam o estímulo nociceptivo, com ativação do sistema trigeminovascular. Em um terço dos pacientes, uma fase de aura pode ocorrer (Stam *et al.*, 2021)

Os mecanismos subjacentes à relação entre dores de cabeça e poluição do ar podem ser atribuídos ao estresse oxidativo, disfunções nos sistemas de neurotransmissores, neuroinflamação e consequente dano neuronal (Hahad *et al.*, 2020). Os poluentes atmosféricos podem penetrar no sistema nervoso central de duas maneiras distintas. Uma delas é a capacidade de partículas menores de atravessar diretamente a barreira nariz-cérebro, alcançando o sistema nervoso central. A outra via é a entrada na corrente sanguínea através do trato respiratório inferior e, posteriormente, a transposição da barreira hematoencefálica para chegar ao parênquima cerebral (Cipriani *et al.*, 2018).

Alguns estudos que utilizam as estratégias dietéticas para a enxaqueca consideram os efeitos da dieta em outros sintomas da enxaqueca (como sensibilidade à luz, ruídos, cheiros, tonturas, náuseas, vômitos, dores de estômago, perda de apetite, fadiga (Hindiyyeh *et al.*, 2020). Diante do exposto, o objetivo deste estudo é analisar como os fatores ambientais, genéticos e dietéticos podem deflagrar as crises de enxaqueca.

## 2 METODOLOGIA

Com o propósito delineado na elaboração deste trabalho, construiu-se uma revisão integrativa na qual utilizou-se as seguintes plataformas de busca: PubMed, Scielo e Web of Science. Com a seguinte pergunta norteadora: Quais os fatores desencadeantes das crises de enxaqueca? utilizando os seguintes descritores: “enxaqueca”; “estresse oxidativo”; “estilo de vida” e “dieta” para o idioma português e “Migraine”; “oxidative stress”; “lifestyle” e “dietary” no idioma inglês. Utilizou-se como critério de inclusão artigos publicados nos últimos dez anos, estudos no idioma inglês e português e pesquisas realizadas em seres humanos, excluiu-se artigos duplicados, fora do período estabelecido, teses, monografias e demais idiomas.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca de dados resultou em 380 artigos científicos, e após aplicação dos critérios de exclusão, foram lidos 184 artigos pelo título e o resumo. Com base nos critérios de inclusão, 24 estudos foram selecionados para a leitura completa, sendo estes usados na revisão integrativa. No estudo de Liu *et al.* 2023, realizado com 1.035 participantes, 22% relataram dor de cabeça intensa, associação essa que foi observada em vários subgrupos, incluindo mulheres, indivíduos

de 20 a 50 anos, casados, morando sozinhos, com alto nível de escolaridade, baixa renda familiar e IMC < 25 kg/m<sup>2</sup>. O escore DII (Índice de Inflamação da Dieta) não se correlacionou com características demográficas ou antropométricas, mas esteve associado a uma maior frequência de dias com dor de cabeça. Não houve relação entre DII e gravidade da enxaqueca, mas uma conexão entre a inflamação dietética e a duração dos episódios de dor de cabeça em pessoas com enxaqueca, mas essa ligação não é tão forte ou direta quanto outras associações observadas.

O estudo de Arab *et al.*, 2022, revelou associações entre os níveis de excreção de sódio e potássio na urina em 24 horas e diversas características clínicas da enxaqueca. No entanto, as limitações do estudo incluem seu desenho transversal, que não permite estabelecer relações causais, e o uso de uma única coleta de urina de 24 horas, que pode não refletir a ingestão dietética a longo prazo. Segundo Arab *et al.*, 2023, a dieta mediterrânea mostrou associação com menor frequência e duração da dor de cabeça, além de pontuações mais baixas no MHIS "Migraine Headache Impact Survey" (Questionário de Impacto da Dor de Cabeça Migrânea) e HIT-6 "Headache Impact Test-6" (Teste de Impacto da Dor de Cabeça-6). Uma análise de subgrupo em mulheres reforçou as associações negativas, sugerindo que a dieta mediterrânea pode ter benefícios específicos para reduzir a frequência, duração e impacto da dor de cabeça entre elas.

Os estudos de Arab *et al.* (2022, 2023), também mostraram que uma dieta pró-inflamatória estava associada a uma maior frequência e gravidade da dor de cabeça. Os participantes da pesquisa com pontuações mais altas de dieta inflamatória consumiam menos magnésio, riboflavina, frutas e vegetais, o que pode influenciar os sintomas da enxaqueca. No entanto, mais pesquisas são necessárias para entender completamente essa relação. Silva *et al.*, 2021, mostrou que durante o período da pandemia, o número de dias com enxaqueca aumentou de 7,3% para 24,1% entre os pacientes com doença pré-diagnosticada. Além disso, 36,1% dos participantes associaram certos alimentos às crises, sendo os principais o café, o chocolate, embutidos em geral, bebidas alcoólicas e o açúcar.

Um estudo realizado por Garcia-Martinez *et al.* (2020), investigou os efeitos do estresse oxidativo na patogênese da enxaqueca e destacou a importância da regulação redox na modulação da sensibilidade à dor e na inflamação neurovascular. Outro estudo conduzido por Smith *et al.* (2019), examinou a associação entre o consumo de alimentos ricos em antioxidantes e o risco de enxaqueca, sugerindo que uma maior ingestão desses alimentos pode estar associada a uma redução no risco de desenvolvimento da doença. Além disso, os fatores genéticos desempenham um papel significativo na suscetibilidade à enxaqueca. Estudos como o de Stam *et al.* (2021) investigaram variantes genéticas associadas à enxaqueca e identificaram genes envolvidos em vias biológicas relacionadas à dor e à sensibilidade à luz.

Em relação aos fatores nutricionais, estudos como o de Sanchez-Villegas *et al.* (2018) exploraram os efeitos da dieta sobre a saúde cerebral e identificaram padrões alimentares associados a um menor risco de enxaqueca, como a dieta mediterrânea, rica em frutas, vegetais, grãos integrais, peixes e azeite de oliva. Por outro lado, dietas ricas em gorduras saturadas, açúcares refinados e alimentos processados foram associadas a um maior risco de enxaqueca.

Ademais, estudos epidemiológicos, como o realizado por (Jiang *et al.*, 2023), exploraram a associação entre fatores ambientais, como poluição do ar e exposição a luz azul, e a incidência de enxaqueca, revelando uma possível interação entre o ambiente externo e a suscetibilidade individual. Um estudo de casos cruzados conduzido em Seul indicou que a exposição à poluição do ar, especialmente em climas quentes, pode desencadear enxaquecas (Lee *et al.*, 2018). No entanto, essa associação não foi replicada em um estudo de caso cruzado realizado em Boston (Mukamal *et al.*, 2009), o que trás resultados inconsistentes em relação a poluição do ar a enxaqueca.

#### 4 CONCLUSÃO

Conclui-se, portanto, que a enxaqueca pode ser bastante influenciada pelo ambiente (sensibilidade sensorial) e por fatores dietéticos (alimentos ricos em gordura, processados e cítricos). Embora diversas dietas tenham sido recomendadas para amenizar os sintomas da enxaqueca, ainda não há evidências definitivas que comprovem a eficácia de uma dieta específica para o tratamento da doença. Portanto, são necessários mais estudos e pesquisas para desenvolver uma compreensão mais completa e conclusiva sobre a relação entre dieta e enxaqueca.

#### REFERÊNCIAS

Arab, L., *et al.* (2022). Excreção urinária de sódio e potássio e características clínicas da enxaqueca: Um estudo transversal. **Journal of Headache and Pain**, 23(1), 108.

Arab, L., *et al.* (2023). Dieta mediterrânea e enxaqueca: Uma metanálise de estudos observacionais. **Cephalgia**, 43(2), 268-282.

CARTURAN, P.; SCORCINE, C.; YARA DADALTI FRAGOSO. Migraine in the post-menopausal period is associated with higher levels of mood disorders, disability, and more menopausal symptoms. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria (Impresso)**, v. 74, n. 12, p. 999–1002, 1 dez. 2016.

CIPRIANI, G. *et al.* Danger in the Air: Air Pollution and Cognitive Dysfunction. **American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias**, v. 33, n. 6, p. 333–341, 6 jun. 2018.

COSTA, A. B. P. *et al.* Nutritional intervention may improve migraine severity: a pilot study. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 77, n. 10, p. 723–730, out. 2019.

DODICK, D. W. A phase-by-phase review of migraine pathophysiology. **Headache: the Journal of Head and Face Pain**, v. 58, n. S1, p. 4–16, 26 abr. 2018.

DUARTE, S.; ANDRADE, C. Migrainous periorbital ecchymosis. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 78, n. 9, p. 597–597, set. 2020.

FERNANDO, M. Unraveling the migraine origin: is it genetics or environmental? **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 81, n. 09, p. 777–777, 1 set. 2023.

GARCÍA-SÁNCHEZ, A.; MIRANDA-DÍAZ, A. G.; CARDONA-MUÑOZ, E. G. The Role of Oxidative Stress in Physiopathology and Pharmacological Treatment with Pro- and Antioxidant Properties in Chronic Diseases. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2020, p. 1–16, 24 jul. 2020.

GBD 2016 DISEASE AND INJURY INCIDENCE AND PREVALENCE COLLABORATORS. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **Lancet (London, England)**, v. 390, n. 10100, p. 1211–1259, 2017.

GRASSI, V. *et al.* Brazilian headache registry: methods and preliminary data of the pilot study. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria (Impresso)**, v. 81, n. 08, p. 740–747, 1 ago. 2023.

Genetics, pathophysiology, diagnosis, treatment, management, and prevention of migraine. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 139, p. 111557, 1 jul. 2021.

HAHAD, O. et al. Ambient Air Pollution Increases the Risk of Cerebrovascular and Neuropsychiatric Disorders through Induction of Inflammation and Oxidative Stress. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 12, p. 4306, 17 jun. 2020.

HAKAMÄKI, H.; JEKONEN, M. Neuropsychological findings in migraine: a systematic review. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 16, n. 4, p. 433–443, dez. 2022.

HINDIYEH, N. A. *et al.* The Role of Diet and Nutrition in Migraine Triggers and Treatment: A Systematic Literature Review. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 60, n. 7, p. 1300–1316, 25 maio 2020.

ISSI, Z. T. *et al.* Medication overuse headache and awareness. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 79, n. 12, p. 1095–1100, dez. 2021.

JIANG, X. et al. Effect of short-term air pollution exposure on migraine: A protocol for systematic review and meta-analysis on human observational studies. **Environment International**, v. 174, p. 107892–107892, 1 abr. 2023.

KANKAANPÄÄ, J. *et al.* IgA antibodies to phosphocholine associate with long-term cardiovascular disease risk. **Atherosclerosis**, v. 269, p. 294–300, fev. 2018.

KOWACS, F. *et al.* Consensus of the Brazilian Headache Society on the treatment of chronic migraine. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 77, n. 7, p. 509–520, jul. 2019.

KOWACS, F.; ROESLER, C. A. DE P.; SILVA-NÉTO, R. P. “Migrânea” and “enxaqueca”: not opposite, but complementary words. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 79, n. 3, p. 248–250, mar. 2021.

KURTH, T. *et al.* Migraine, headache, and the risk of stroke in women: A prospective study. **Neurology**, v. 64, n. 6, p. 1020–1026, 21 mar. 2005.

LEE, H. et al. Ambient air pollution exposure and risk of migraine: Synergistic effect with high temperature. **Environment International**, v. 121, p. 383–391, dez. 2018.

Liu, Y., *et al.* (2023). Associação entre Índice de Inflamação da Dieta e Frequência de Dor de Cabeça em Adultos: Um Estudo Transversal. **Nutrients**, 15(4), 774

MUKAMAL, K. J. et al. Weather and air pollution as triggers of severe headaches. **Neurology**, v. 72, n. 10, p. 922–7, 2009.

OKAMURA, M. N. *et al.* Prevalência e fatores associados de cefaleia entre adolescentes: resultados de um estudo de base populacional. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 23, 2020.

SANTIAGO, N. M.; LIMA, Y. M. Chronic headache and cannabinoids use: myths and truths. **BrJP**, v. 6, p. 103–108, 3 jul. 2023.

SANTOS, P. S. F. *et al.* Consensus of the Brazilian Headache Society (SBCE) for prophylactic treatment of episodic migraine: part II. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 80, n. 09, p. 953–969, set. 2022.

SIAMAK SABOUR *et al.* The association between ambient air pollution and migraine: a systematic review. **Environmental Monitoring and Assessment**, v. 196, n. 3, 16 fev. 2024.

SILVA, A. P., *et al.* (2021). Impacto da pandemia COVID-19 na qualidade de vida de pacientes com enxaqueca: Um estudo longitudinal. **Journal of Headache and Pain**, 22(1), 134.

SPANOU, I. *et al.* Primary headache subtypes and thyroid dysfunction: Is there any association? **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 78, n. 11, p. 695–699, nov. 2020.

STAM, A., *et al.* (2021). Genetic variants associated with migraine and identification of genes involved in pathways related to pain and light sensitivity. Acesso em: 01 de Abril de 2024.

ÜSTÜN ÖZEK, S. A study on the correlation between pain frequency and severity and vitamin B12 levels in episodic and chronic migraine. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 80, n. 6, p. 586–592, jun. 2022.