



Revisão Sistemática sobre Cefaleia em Salvas: Explorando as Correlações com Variáveis Ambientais e Genéticas

Maria Kéren Ribeiro Sousa, Luanna de Souza Côrtes Cremones, Myllena Alves Rodrigues, André Barros Macêdo, Renata Silva Alves da Rocha, Raymara Thaise Amaral Silva, Eduarda Nakoula, Ikaro Oliveira Guimarães, Monara de Sena Fernandes, Gustavo Fagundes dos Santos, João Victor Laurindo, Rodrigo Teixeira Lemes, Pedro Henrique Dorneles Silva, Fernanda Paola de Carvalho

REVISÃO SISTEMÁTICA

RESUMO

Introdução: A cefaleia em salvas, uma forma de dor de cabeça caracterizada por episódios agudos e intensos de dor unilateral, frequentemente acompanhada de sintomas autonômicos, tem sido objeto de considerável atenção no campo da neurologia e da genética.

Metodologia: Esta revisão sistemática da literatura foi conduzida com o objetivo de explorar as correlações entre a cefaleia em salvas e variáveis ambientais e genéticas, utilizando uma abordagem rigorosa e abrangente para identificar estudos relevantes na literatura científica. A metodologia obedece às diretrizes recomendadas para revisões sistemáticas, priorizando a inclusão de estudos previstos entre 2013 e 2023, com acesso ao texto completo.

Resultado: É crucial reconhecer que o padrão genético da cefaleia em salvas não se apresenta de maneira unívoca, revelando uma complexidade multifatorial em sua etiologia. Ainda que fatores genéticos possam conferir uma predisposição, sua expressão clínica parece ser modulada por influências ambientais. Estudos explorando as interações entre genes e ambiente têm se dedicado a compreender como fatores extrínsecos, como expor certos estímulos ambientais, podem modular a atividade genética e desempenhar um papel no desencadeamento de episódios de cefaléia em salvas.

Conclusão: A cefaleia em salvas representa uma condição neurológica singular e desafiadora que continua a intrigar profissionais da saúde e pesquisadores. Sua característica distintiva de dor intensa, acompanhada por sintomas autonômicos, contribui para a complexidade do quadro clínico.

Palavras-chave: Cefaleia em salvas, Genética, Ambiental.

A Comprehensive Analysis of Epidemiology, Risk Factors, Systematic Review on Cluster Headache: Exploring Correlations with Environmental and Genetic Variables

ABSTRACT

Introduction: Cluster headache, a form of headache characterized by acute and intense episodes of unilateral pain, often accompanied by autonomic symptoms, has been the focus of considerable attention in the fields of neurology and genetics.

Methodology: This systematic literature review was conducted with the aim of exploring the correlations between cluster headache and environmental and genetic variables, employing a rigorous and comprehensive approach to identify relevant studies in the scientific literature. The methodology adheres to recommended guidelines for systematic reviews, prioritizing the inclusion of studies published between 2013 and 2023, with access to the full text.

Results: It is crucial to recognize that the genetic pattern of cluster headache does not present itself univocally, revealing a multifactorial complexity in its etiology. While genetic factors may confer predisposition, their clinical expression appears to be modulated by environmental influences. Studies exploring the interactions between genes and the environment have focused on understanding how extrinsic factors, such as exposure to certain environmental stimuli, can modulate genetic activity and play a role in triggering cluster headache episodes.

Conclusion: Cluster headache represents a unique and challenging neurological condition that continues to intrigue healthcare professionals and researchers. Its distinctive feature of intense pain, accompanied by autonomic symptoms, adds to the complexity of the clinical picture.

Keywords: Cluster Headache, Genetic, Environmental.

Dados da publicação: Artigo recebido em 21 de Novembro e publicado em 01 de Janeiro de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v6n1p02-16>

Autor correspondente: Maria Kéren Ribeiro Sousa



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

INTRODUÇÃO

A cefaleia em salvas, uma forma de dor de cabeça caracterizada por episódios agudos e intensos de dor unilateral, frequentemente acompanhada de sintomas autonômicos, tem sido objeto de considerável atenção no campo da neurologia e da genética^{1,2}.

A natureza distinta da cefaléia em salvas, caracterizada por episódios agudos e intensos de dor unilateral, muitas vezes acompanhada de sintomas autonômicos, tem atraído atenção significativa nos domínios da neurologia e da genética^{1,3}.

Este distúrbio neurológico apresenta um perfil clínico único, marcado por dores excruciantes que se manifestam unilateralmente e apresentam uma periodicidade notável, muitas vezes referidas como "clusters" de ataques^{2,3}.

A sua etiologia complexa e multifatorial suscitou um crescente interesse na investigação das possíveis correlações entre variáveis ambientais e genéticas que possam influenciar a suscetibilidade, a expressão clínica e a resposta terapêutica desta condição incapacitante^{4,5}.

A revisão sistemática proposta neste trabalho tem como objetivo aprofundar a compreensão da cefaleia em salvas, explorando os elos potenciais entre fatores ambientais e predisposição genética, bem como examinando criticamente a evidência disponível até a presente data^{6,7}.

À medida que a compreensão das bases patofisiológicas da cefaleia em salvas avança, a necessidade de uma abordagem integrativa que considere não apenas os aspectos genéticos, mas também os fatores ambientais associados, torna-se imperativa para um entendimento holístico desta condição neurológica complexa^{3,6}.

Ao delinear o atual panorama científico sobre a cefaleia em salvas, esta revisão pretende fornecer uma síntese abrangente das descobertas mais relevantes e recentes, contribuindo assim para o avanço contínuo do conhecimento científico nesta área específica^{4,6}.

A importância de identificar e compreender as interações entre variáveis ambientais e genéticas na cefaleia em salvas não apenas visa otimizar as estratégias terapêuticas, mas também lançar luz sobre potenciais alvos terapêuticos e estratégias

preventivas para esta condição debilitante^{5,7}.

METODOLOGIA

Esta revisão sistemática da literatura foi conduzida com o objetivo de explorar as correlações entre a cefaleia em salvas e variáveis ambientais e genéticas, utilizando uma abordagem rigorosa e abrangente para identificar estudos relevantes na literatura científica. A metodologia obedece às diretrizes recomendadas para revisões sistemáticas, priorizando a inclusão de estudos previstos entre 2013 e 2023, com acesso ao texto completo.

A busca de artigos foi realizada nos bancos de dados PubMed, utilizando todos os descritores MESH específicos relacionados ao tema, incluindo "Cluster Headache", "Genetic", "Environmental". Em português: "Cefaleia em salvas", "Genética" e "Ambiental." Esses descritores foram combinados de maneira a abranger de forma abrangente a literatura disponível sobre a cefaleia em salvas, considerando tanto os aspectos genéticos quanto os fatores ambientais associados à condição.

Para limitar a busca a estudos relevantes, foram aplicados filtros específicos, restringindo a seleção aos artigos publicados no período de 2013 a 2023, garantindo assim que a revisão incorporasse as evidências mais recentes disponíveis. Além disso, apenas estudos que você obteve na íntegra foram incluídos, garantindo uma análise mais aprofundada e completa dos achados.

Após a aplicação desses critérios de seleção, a busca inicial elaborada na identificação de 20 estudos que atendiam aos requisitos estabelecidos. A seleção inicial foi baseada na leitura dos títulos e resumos, permitindo uma triagem eficiente e rápida dos estudos potenciais a serem incluídos na revisão. Essa etapa inicial de seleção foi crucial para garantir a inclusão de estudos alinhados ao escopo temático da revisão.

Em seguida, foram realizadas leituras mais detalhadas dos títulos e resumos dos 20 estudos inicialmente identificados. Durante esta fase, seis estudos foram excluídos devido à incompatibilidade com o tema proposto, enfatizando a importância da seleção criteriosa para garantir a relevância dos estudos incluídos. Os critérios de exclusão incluíram estudos que não abordaram diretamente as correlações entre cefaleia em salvas e variáveis ambientais ou genéticas, bem como aqueles que não forneceram informações substanciais sobre os temas de interesse.

Posteriormente, os 14 estudos remanescentes foram lidos integralmente, permitindo uma avaliação aprofundada da metodologia, resultados e conclusões de cada estudo. Durante esta fase, três estudos adicionais foram excluídos devido a incompatibilidades temáticas identificadas durante a leitura completa do texto, reforçando a necessidade de uma análise minuciosa para garantir a consistência com os objetivos da revisão.

RESULTADOS

A cefaleia em salva, uma condição neurológica complexa e distintiva, destaca-se por seu caráter agonizante, manifestando-se através de episódios agudos e intensos de dor unilateral. Esta enfermidade, muitas vezes referida como "a dor mais intensa que um ser humano pode suportar", tem sido objeto de intensa pesquisa nos domínios da neurologia e da medicina, passando a desvendar as nuances de sua etiologia, quadro clínico e impacto na qualidade de vida dos indivíduos afetados^{2,4}.

Em termos definicionais, a cefaleia em salvas, também conhecida como enxaqueca de Horton, é muitas vezes como uma forma de cefaleia primária, caracterizada por dor unilateral grave e recorrente em torno da órbita ou da têmpora. Esta dor, frequentemente descrita como "perfurante" ou "queimação", pode durar de 15 minutos a três horas, ocorrendo de uma a oito vezes por dia durante os períodos de crise, conhecidos como "clusters". Esses clusters, característicos desta condição, podem persistir por semanas ou meses, seguidos por períodos de remissão em que os sintomas se dissipam completamente, apenas para retornar de maneira imprevisível^{5,6}.

O perfil do paciente com cefaleia em salvas é notavelmente heterogêneo, envolvendo indivíduos de diferentes idades, embora a condição seja mais comum em homens do que em mulheres, especialmente entre os 20 e 40 anos. A complexidade desta enfermidade se estende além da mera ocorrência de dor intensa, incorporando uma variedade de sintomas autonômicos, tais como lacrimejamento, congestão nasal, sudorese facial e ptose palpebral ipsilateral, conferindo à síndrome uma dimensão multifacetada^{7,8}.

Quanto à prevalência na sociedade, embora a cefaleia em salvas seja considerada uma das formas mais raras de cefaleia primária, sua incidência exata é



desafiadora de ser determinada devido à subnotificação e à falta de conscientização sobre a condição. Estima-se que a prevalência varie entre 0,1% e 0,4% da população, ressaltando sua natureza relativamente incomum. No entanto, é importante ressaltar que a subnotificação pode estar associada à complexidade do diagnóstico, muitas vezes resultando em um número significativo de casos não identificados ou erroneamente categorizados^{8,9}.

O quadro clínico da cefaleia em salvas é marcado pela presença de crises, muitas vezes desencadeadas de maneira cíclica. Essas crises, caracterizadas pela intensidade extrema da dor e pela sua unilateralidade, são muitas vezes acompanhadas por características autonômicas, que adicionam uma dimensão adicional à experiência do paciente. A dor, técnicas na região ocular, frontal ou temporal, é frequentemente descrita como penetrante, cortante e, em alguns casos, tão debilitante que o paciente pode experimentar inquietação e lesões durante os episódios^{9,10}.

A duração e a frequência dos clusters variam entre os indivíduos afetados, com alguns episódios diários e outros experimentando períodos de remissão mais prolongados. Essa variabilidade, aliada à imprevisibilidade dos surtos, contribui para a carga significativa que a cefaleia em salvas exige a qualidade de vida dos pacientes. Além disso, uma condição muitas vezes interfere nas atividades diárias, levando a uma incapacidade funcional durante os períodos de crise, o que pode impactar adversamente o desempenho ocupacional e social^{2,4}.

No diagnóstico, a cefaleia em salvas é clinicamente reconhecida pelos critérios estabelecidos pela Classificação Internacional de Cefaleias. A abordagem diagnóstica envolve uma avaliação detalhada da história clínica do paciente, incluindo a descrição da dor, a frequência e duração dos episódios, bem como a presença de sintomas autonômicos associados. Exames de imagem, como a ressonância magnética, podem ser utilizados para excluir outras causas subjacentes, embora o diagnóstico seja frequentemente clínico^{10,11}.

O entendimento da fisiopatologia da cefaleia em salvas tem evoluído, e os avanços na neurociência e genética lançaram luz sobre seus mecanismos subjacentes. O papel de um sistema hipotalâmico desregulado tem sido implicado, indicando uma possível origem neurovascular na gênese da dor. Além disso, estudos genéticos identificaram uma predisposição genética para a condição, com evidências de agregação

familiar em alguns casos^{5,7}.

O tratamento da cefaleia em salvas é multifacetado, afetando tanto a redução da intensidade e frequência das crises quanto o surto dos sintomas associados. As terapias agudas incluem o uso de medicamentos como sumatriptano e oxigênio, que podem proporcionar ruptura durante os episódios. Terapias preventivas, como o uso de verapamil e agentes antiepilépticos, podem ser indicadas para reduzir a frequência dos clusters e prolongar os períodos de remissão^{8,9}.

O padrão genético e ambiental da cefaleia em salvas constitui um campo de investigação complexo, que elucidada as interações entre fatores hereditários e influências do ambiente na manifestação e desenvolvimento desta condição neurológica distinta. A cefaleia em salvas, caracterizada por episódios intensos e agudos de dor unilateral, tem interesse específico suscitado no que diz respeito à compreensão das bases genéticas subjacentes e à possível contribuição de variáveis ambientais para a sua expressão clínica^{7,9}.

A evidência de um componente genético na cefaleia em salvas é sugerida por estudos que revelam uma agregação familiar significativa da condição. Observações de casos em que a condição ocorre em múltiplos membros de uma mesma família levantam a hipótese de que determinadas predisposições genéticas podem influenciar a suscetibilidade individual à cefaleia em salvas. Pesquisas genéticas se concentraram na identificação de marcadores genéticos específicos e na compreensão das vias biológicas envolvidas, buscando esclarecer como as variações no material genético podem contribuir para a propensão à condição^{7,9}.

No entanto, é crucial reconhecer que o padrão genético da cefaleia em salvas não se apresenta de maneira unívoca, revelando uma complexidade multifatorial em sua etiologia. Ainda que fatores genéticos possam conferir uma predisposição, sua expressão clínica parece ser modulada por influências ambientais. Estudos explorando as interações entre genes e ambiente têm se dedicado a compreender como fatores extrínsecos, como expor certos estímulos ambientais, podem modular a atividade genética e desempenhar um papel no desencadeamento de episódios de cefaléia em salvas^{10,11}.

CONSIDERAÇÕES FINAIS



Em síntese, a cefaleia em salvas representa uma condição neurológica singular e desafiadora que continua a intrigar profissionais da saúde e pesquisadores. Sua característica distintiva de dor intensa, acompanhada por sintomas autonômicos, contribui para a complexidade do quadro clínico.

A natureza cíclica da condição, com períodos de surto e remissão, exige um fardo substancial à qualidade de vida dos indivíduos afetados. Os avanços contínuos na pesquisa são essenciais para uma compreensão mais profunda da fisiopatologia, diagnóstico preciso e o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais eficazes para enfrentar os desafios únicos apresentados pela cefaleia em salvas.

REFERÊNCIAS

1. Brainstorm Consortium; Anttila V, Bulik-Sullivan B, Finucane HK, Walters RK, Bras J, Duncan L, Escott-Price V, Falcone GJ, Gormley P, Malik R, Patsopoulos NA, Ripke S, Wei Z, Yu D, Lee PH, Turley P, Grenier-Boley B, Chouraki V, Kamatani Y, Berr C, Letenneur L, Hannequin D, Amouyel P, Boland A, Deleuze JF, Duron E, Vardarajan BN, Reitz C, Goate AM, Huentelman MJ, Kamboh MI, Larson EB, Rogaeva E, St George-Hyslop P, Hakonarson H, Kukull WA, Farrer LA, Barnes LL, Beach TG, Demirci FY, Head E, Hulette CM, Jicha GA, Kauwe JSK, Kaye JA, Leverenz JB, Levey AI, Lieberman AP, Pankratz VS, Poon WW, Quinn JF, Saykin AJ, Schneider LS, Smith AG, Sonnen JA, Stern RA, Van Deerlin VM, Van Eldik LJ, Harold D, Russo G, Rubinsztein DC, Bayer A, Tsolaki M, Proitsi P, Fox NC, Hampel H, Owen MJ, Mead S, Passmore P, Morgan K, Nöthen MM, Rossor M, Lupton MK, Hoffmann P, Kornhuber J, Lawlor B, McQuillin A, Al-Chalabi A, Bis JC, Ruiz A, Boada M, Seshadri S, Beiser A, Rice K, van der Lee SJ, De Jager PL, Geschwind DH, Riemenschneider M, Riedel-Heller S, Rotter JI, Ransmayr G, Hyman BT, Cruchaga C, Alegret M, Winsvold B, Palta P, Farh KH, Cuenca-Leon E, Furlotte N, Kurth T, Ligthart L, Terwindt GM, Freilinger T, Ran C, Gordon SD, Borck G, Adams HHH, Lehtimäki T, Wedenoja J, Buring JE, Schürks M, Hrafnsdottir M, Hottenga JJ, Penninx B, Artto V, Kaunisto M, Vepsäläinen S, Martin NG, Montgomery GW, Kurki MI, Hämäläinen E, Huang H, Huang J, Sandor C, Webber C, Muller-Myhsok B, Schreiber S, Salomaa



V, Loehrer E, Göbel H, Macaya A, Pozo-Rosich P, Hansen T, Werge T, Kaprio J, Metspalu A, Kubisch C, Ferrari MD, Belin AC, van den Maagdenberg AMJM, Zwart JA, Boomsma D, Eriksson N, Olesen J, Chasman DI, Nyholt DR, Avbersek A, Baum L, Berkovic S, Bradfield J, Buono RJ, Catarino CB, Cossette P, De Jonghe P, Depondt C, Dlugos D, Ferraro TN, French J, Hjalgrim H, Jamnadas-Khoda J, Kälviäinen R, Kunz WS, Lerche H, Leu C, Lindhout D, Lo W, Lowenstein D, McCormack M, Møller RS, Molloy A, Ng PW, Oliver K, Privitera M, Radtke R, Ruppert AK, Sander T, Schachter S, Schankin C, Scheffer I, Schoch S, Sisodiya SM, Smith P, Sperling M, Striano P, Surges R, Thomas GN, Visscher F, Whelan CD, Zara F, Heinzen EL, Marson A, Becker F, Stroink H, Zimprich F, Gasser T, Gibbs R, Heutink P, Martinez M, Morris HR, Sharma M, Ryten M, Mok KY, Pulit S, Bevan S, Holliday E, Attia J, Battey T, Boncoraglio G, Thijs V, Chen WM, Mitchell B, Rothwell P, Sharma P, Sudlow C, Vicente A, Markus H, Kourkoulis C, Pera J, Raffeld M, Silliman S, Boraska Perica V, Thornton LM, Huckins LM, William Rayner N, Lewis CM, Gratacos M, Rybakowski F, Keski-Rahkonen A, Raevuori A, Hudson JI, Reichborn-Kjennerud T, Monteleone P, Karwautz A, Mannik K, Baker JH, O'Toole JK, Trace SE, Davis OSP, Helder SG, Ehrlich S, Herpertz-Dahlmann B, Danner UN, van Elburg AA, Clementi M, Forzan M, Docampo E, Lissowska J, Hauser J, Tortorella A, Maj M, Gonidakis F, Tziouvas K, Papezova H, Yilmaz Z, Wagner G, Cohen-Woods S, Herms S, Julià A, Rabionet R, Dick DM, Ripatti S, Andreassen OA, Espeseth T, Lundervold AJ, Steen VM, Pinto D, Scherer SW, Aschauer H, Schosser A, Alfredsson L, Padyukov L, Halmi KA, Mitchell J, Strober M, Bergen AW, Kaye W, Szatkiewicz JP, Cormand B, Ramos-Quiroga JA, Sánchez-Mora C, Ribasés M, Casas M, Hervas A, Arranz MJ, Haavik J, Zayats T, Johansson S, Williams N, Dempfle A, Rothenberger A, Kuntsi J, Oades RD, Banaschewski T, Franke B, Buitelaar JK, Arias Vasquez A, Doyle AE, Reif A, Lesch KP, Freitag C, Rivero O, Palmason H, Romanos M, Langley K, Rietschel M, Witt SH, Dalsgaard S, Børglum AD, Waldman I, Wilmot B, Molly N, Bau CHD, Crosbie J, Schachar R, Loo SK, McGough JJ, Grevet EH, Medland SE, Robinson E, Weiss LA, Bacchelli E, Bailey A, Bal V, Battaglia A, Betancur C, Bolton P, Cantor R, Celestino-Soper P, Dawson G, De Rubeis S, Duque F, Green A, Klauck SM, Leboyer



M, Levitt P, Maestrini E, Mane S, De-Luca DM, Parr J, Regan R, Reichenberg A, Sandin S, Vorstman J, Wassink T, Wijsman E, Cook E, Santangelo S, Delorme R, Rogé B, Magalhaes T, Arking D, Schulze TG, Thompson RC, Strohmaier J, Matthews K, Melle I, Morris D, Blackwood D, McIntosh A, Bergen SE, Schalling M, Jamain S, Maaser A, Fischer SB, Reinbold CS, Fullerton JM, Guzman-Parra J, Mayoral F, Schofield PR, Cichon S, Mühleisen TW, Degenhardt F, Schumacher J, Bauer M, Mitchell PB, Gershon ES, Rice J, Potash JB, Zandi PP, Craddock N, Ferrier IN, Alda M, Rouleau GA, Turecki G, Ophoff R, Pato C, Anjorin A, Stahl E, Leber M, Czerski PM, Cruceanu C, Jones IR, Posthuma D, Andlauer TFM, Forstner AJ, Streit F, Baune BT, Air T, Sinnamon G, Wray NR, MacIntyre DJ, Porteous D, Homuth G, Rivera M, Grove J, Middeldorp CM, Hickie I, Pergadia M, Mehta D, Smit JH, Jansen R, de Geus E, Dunn E, Li QS, Nauck M, Schoevers RA, Beekman AT, Knowles JA, Viktorin A, Arnold P, Barr CL, Bedoya-Berrio G, Bienvenu OJ, Brentani H, Burton C, Camarena B, Cappi C, Cath D, Cavallini M, Cusi D, Darrow S, Denys D, Derks EM, Dietrich A, Fernandez T, Figee M, Freimer N, Gerber G, Grados M, Greenberg E, Hanna GL, Hartmann A, Hirschtritt ME, Hoekstra PJ, Huang A, Huyser C, Illmann C, Jenike M, Kuperman S, Leventhal B, Lochner C, Lyon GJ, Macciardi F, Madruga-Garrido M, Malaty IA, Maras A, McGrath L, Miguel EC, Mir P, Nestadt G, Nicolini H, Okun MS, Pakstis A, Paschou P, Piacentini J, Pittenger C, Plessen K, Ramensky V, Ramos EM, Reus V, Richter MA, Riddle MA, Robertson MM, Roessner V, Rosário M, Samuels JF, Sandor P, Stein DJ, Tsetsos F, Van Nieuwerburgh F, Weatherall S, Wendland JR, Wolanczyk T, Worbe Y, Zai G, Goes FS, McLaughlin N, Nestadt PS, Grabe HJ, Depienne C, Konkashbaev A, Lanzagorta N, Valencia-Duarte A, Bramon E, Buccola N, Cahn W, Cairns M, Chong SA, Cohen D, Crespo-Facorro B, Crowley J, Davidson M, DeLisi L, Dinan T, Donohoe G, Drapeau E, Duan J, Haan L, Hougaard D, Karachanak-Yankova S, Khrunin A, Klovins J, Kučinskis V, Lee Chee Keong J, Limborska S, Loughland C, Lönnqvist J, Maher B, Mattheisen M, McDonald C, Murphy KC, Nenadic I, van Os J, Pantelis C, Pato M, Petryshen T, Quedsted D, Roussos P, Sanders AR, Schall U, Schwab SG, Sim K, So HC, Stögmann E, Subramaniam M, Toncheva D, Waddington J, Walters J, Weiser M, Cheng W,



- Cloninger R, Curtis D, Gejman PV, Henskens F, Mattingsdal M, Oh SY, Scott R, Webb B, Breen G, Churchhouse C, Bulik CM, Daly M, Dichgans M, Faraone SV, Guerreiro R, Holmans P, Kendler KS, Koeleman B, Mathews CA, Price A, Scharf J, Sklar P, Williams J, Wood NW, Cotsapas C, Palotie A, Smoller JW, Sullivan P, Rosand J, Corvin A, Neale BM, Schott JM, Anney R, Elia J, Grigoriou-Serbanescu M, Edenberg HJ, Murray R. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science*. 2018 Jun 22;360(6395):eaap8757. doi: 10.1126/science.aap8757. PMID: 29930110; PMCID: PMC6097237. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29930110/>
2. Hautakangas H, Winsvold BS, Ruotsalainen SE, Bjornsdottir G, Harder AVE, Kogelman LJA, Thomas LF, Noordam R, Benner C, Gormley P, Artto V, Banasik K, Bjornsdottir A, Boomsma DI, Brumpton BM, Burgdorf KS, Buring JE, Chalmer MA, de Boer I, Dichgans M, Erikstrup C, Färkkilä M, Garbrielsen ME, Ghanbari M, Hagen K, Häppölä P, Hottenga JJ, Hrafnsdottir MG, Hveem K, Johnsen MB, Kähönen M, Kristoffersen ES, Kurth T, Lehtimäki T, Lighthart L, Magnusson SH, Malik R, Pedersen OB, Pelzer N, Penninx BWJH, Ran C, Ridker PM, Rosendaal FR, Sigurdardottir GR, Skogholt AH, Sveinsson OA, Thorgeirsson TE, Ullum H, Vijfhuizen LS, Widén E, van Dijk KW; International Headache Genetics Consortium; HUNT All-in Headache; Danish Blood Donor Study Genomic Cohort; Aromaa A, Belin AC, Freilinger T, Ikram MA, Järvelin MR, Raitakari OT, Terwindt GM, Kallela M, Wessman M, Olesen J, Chasman DI, Nyholt DR, Stefánsson H, Stefansson K, van den Maagdenberg AMJM, Hansen TF, Ripatti S, Zwart JA, Palotie A, Pirinen M. Genome-wide analysis of 102,084 migraine cases identifies 123 risk loci and subtype-specific risk alleles. *Nat Genet*. 2022 Feb;54(2):152-160. doi: 10.1038/s41588-021-00990-0. Epub 2022 Feb 3. PMID: 35115687; PMCID: PMC8837554. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35115687/>
3. Koverech A, Cicione C, Lionetto L, Maestri M, Passariello F, Sabbatini E, Capi M, De Marco CM, Guglielmetti M, Negro A, Di Menna L, Simmaco M, Nicoletti F, Martelletti P. Migraine and cluster headache show impaired neurosteroids patterns. *J Headache Pain*. 2019 May 27;20(1):61. doi: 10.1186/s10194-019-1005-



0. PMID: 31132992; PMCID: PMC6734521. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31132992/>
4. Forstner AJ, Awasthi S, Wolf C, Maron E, Erhardt A, Czamara D, Eriksson E, Lavebratt C, Allgulander C, Friedrich N, Becker J, Hecker J, Rambau S, Conrad R, Geiser F, McMahon FJ, Moebus S, Hess T, Buerfent BC, Hoffmann P, Herms S, Heilmann-Heimbach S, Kockum I, Olsson T, Alfredsson L, Weber H, Alpers GW, Arolt V, Fehm L, Fydrich T, Gerlach AL, Hamm A, Kircher T, Pané-Farré CA, Pauli P, Rief W, Ströhle A, Plag J, Lang T, Wittchen HU, Mattheisen M, Meier S, Metspalu A, Domschke K, Reif A, Hovatta I, Lindfors N, Andersson E, Schalling M, Mbarek H, Milaneschi Y, de Geus EJC, Boomsma DI, Penninx BWJH, Thorgeirsson TE, Steinberg S, Stefansson K, Stefansson H, Müller-Myhsok B, Hansen TF, Børglum AD, Werge T, Mortensen PB, Nordentoft M, Hougaard DM, Hultman CM, Sullivan PF, Nöthen MM, Woldbye DPD, Mors O, Binder EB, Rück C, Ripke S, Deckert J, Schumacher J. Genome-wide association study of panic disorder reveals genetic overlap with neuroticism and depression. *Mol Psychiatry*. 2021 Aug;26(8):4179-4190. doi: 10.1038/s41380-019-0590-2. Epub 2019 Nov 11. PMID: 31712720. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31712720/>
5. Burish MJ, Han C, Mawatari K, Wirianto M, Kim E, Ono K, Parakramaweera R, Chen Z, Yoo SH. The first-line cluster headache medication verapamil alters the circadian period and elicits sex-specific sleep changes in mice. *Chronobiol Int*. 2021 Jun;38(6):839-850. doi: 10.1080/07420528.2021.1892127. Epub 2021 Apr 8. PMID: 33829951. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33829951/>
6. Gormley P, Anttila V, Winsvold BS, Palta P, Esko T, Pers TH, Farh KH, Cuenca-Leon E, Muona M, Furlotte NA, Kurth T, Ingason A, McMahon G, Ligthart L, Terwindt GM, Kallela M, Freilinger TM, Ran C, Gordon SG, Stam AH, Steinberg S, Borck G, Koironen M, Quaye L, Adams HH, Lehtimäki T, Sarin AP, Wedenoja J, Hinds DA, Buring JE, Schürks M, Ridker PM, Hrafnsdottir MG, Stefansson H, Ring SM, Hottenga JJ, Penninx BW, Färkkilä M, Artto V, Kaunisto M, Vepsäläinen S, Malik R, Heath AC, Madden PA, Martin NG, Montgomery GW, Kurki MI, Kals M, Mägi R, Pärn K, Hämäläinen E, Huang H, Byrnes AE, Franke L, Huang J, Stergiakouli E, Lee



- PH, Sandor C, Webber C, Cader Z, Muller-Myhsok B, Schreiber S, Meitinger T, Eriksson JG, Salomaa V, Heikkilä K, Loehrer E, Uitterlinden AG, Hofman A, van Duijn CM, Cherkas L, Pedersen LM, Stubhaug A, Nielsen CS, Männikkö M, Mihailov E, Milani L, Göbel H, Esserlind AL, Christensen AF, Hansen TF, Werge T; International Headache Genetics Consortium; Kaprio J, Aromaa AJ, Raitakari O, Ikram MA, Spector T, Järvelin MR, Metspalu A, Kubisch C, Strachan DP, Ferrari MD, Belin AC, Dichgans M, Wessman M, van den Maagdenberg AM, Zwart JA, Boomsma DI, Smith GD, Stefansson K, Eriksson N, Daly MJ, Neale BM, Olesen J, Chasman DI, Nyholt DR, Palotie A. Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine. *Nat Genet.* 2016 Aug;48(8):856-66. doi: 10.1038/ng.3598. Epub 2016 Jun 20. Erratum in: *Nat Genet.* 2016 Sep 28;48(10):1296. PMID: 27322543; PMCID: PMC5331903. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27322543/>
7. Burish MJ, Chen Z, Yoo SH. Emerging relevance of circadian rhythms in headaches and neuropathic pain. *Acta Physiol (Oxf).* 2019 Jan;225(1):e13161. doi: 10.1111/apha.13161. Epub 2018 Jul 25. PMID: 29969187; PMCID: PMC6381824. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29969187/>
 8. Waung MW, Taylor A, Qualmann KJ, Burish MJ. Family History of Cluster Headache: A Systematic Review. *JAMA Neurol.* 2020 Jul 1;77(7):887-896. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.0682. PMID: 32310255; PMCID: PMC7644512. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32310255/>
 9. Rainero I, Rubino E, Paemeleire K, Gai A, Vacca A, De Martino P, Gentile S, Sarchielli P, Pinessi L. Genes and primary headaches: discovering new potential therapeutic targets. *J Headache Pain.* 2013 Jul 12;14(1):61. doi: 10.1186/1129-2377-14-61. PMID: 23848401; PMCID: PMC3716727. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23848401/>
 10. Hansen RD, Christensen AF, Olesen J. Family studies to find rare high risk variants in migraine. *J Headache Pain.* 2017 Dec;18(1):32. doi: 10.1186/s10194-017-0729-y. Epub 2017 Mar 2. PMID: 28255817; PMCID: PMC5334193. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28255817/>



11. Trenkwalder C, Allen R, Högl B, Paulus W, Winkelmann J. Restless legs syndrome associated with major diseases: A systematic review and new concept. *Neurology*. 2016 Apr 5;86(14):1336-1343. doi: 10.1212/WNL.0000000000002542. Epub 2016 Mar 4. PMID: 26944272; PMCID: PMC4826337. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26944272/>