

**Abordagens neurobiológicas na patogênese e tratamento da enxaqueca:
uma revisão integrativa**

**Neurobiological approaches in the pathogenesis and treatment of migraine:
a integrative review**

**Enfoques neurobiológicos en la patogenia y tratamiento de la migraña: una
revisión integrativa**

DOI:10.34119/bjhrv7n2-359

Originals received: 03/08/2024

Acceptance for publication: 03/29/2024

Carlos Wagner Leal Cordeiro Júnior

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Nove de Julho (UNINOVE)

Endereço: Mauá, São Paulo, Brasil

E-mail: carlosleal9847@gmail.com

Fabricio Ricardo Valerio

Pós-Graduado em Fisioterapia em Oncologia e Cuidados Paliativos

Instituição: Universidade de Uberaba

Endereço: Uberaba, Minas Gerais, Brasil

E-mail: valeriofabricio@gmail.com

Vanessa Holanda de Souza Ribeiro da Costa

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário do Norte (UNINORTE)

Endereço: Rio Branco, Acre, Brasil

E-mail: dravanessasouza@gmail.com

Jennyfer Souza Andrade

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Nove de Julho (UNINOVE)

Endereço: Guarulhos, São Paulo, Brasil

E-mail: andrade.jennyfer@uni9.edu.br

Liliany Mara Silva Carvalho

Graduada em Psicologia

Instituição: Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM)

Endereço: Diamantina, Minas Gerais, Brasil

E-mail: dra.carvalholiliany@gmail.com

Daniel de França Alves

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

Endereço: São Luís, Maranhão, Brasil

E-mail: daniel.franca@discente.ufma.br

Tainan Gomes Ferreira

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Nove de Julho (UNINOVE) - campus Vergueiro

Endereço: São Paulo, São Paulo, Brasil

E-mail: tainanferreira@uni9.edu.br

João Pedro Garcia Jorgetti

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Municipal de São Caetano do Sul (USCS)

Endereço: São Caetano do Sul, São Paulo, Brasil

E-mail: jpporgetti@gmail.com

RESUMO

INTRODUÇÃO: A enxaqueca, uma condição neurológica complexa, afeta cerca de 12,4% da população mundial, causando dor de cabeça intensa e sintomas associados. Além de impactar a qualidade de vida, impõe custos significativos em termos econômicos e sociais. Apesar dos avanços na compreensão da fisiopatologia, há lacunas consideráveis, especialmente na interação de fatores genéticos, ambientais e comportamentais. Comorbidades como distúrbios gastrointestinais, transtornos do sono, ansiedade e depressão são comuns, exigindo uma abordagem holística no manejo da doença. **OBJETIVO:** Abordar os mecanismos neurobiológicos da enxaqueca, suas comorbidades associadas e as implicações clínicas e terapêuticas. **METODOLOGIA:** Realizou-se uma revisão integrativa da literatura, buscando artigos publicados nos últimos 10 anos nas bases de dados PubMed, Google Scholar e SCIELO por meio de descritores indexados na Medical Subject Headings (MeSH), os artigos foram selecionados por 3 revisores independentes após a análise no software Rayyan CRI. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Foram identificados 392 estudos, dos quais 19 foram incluídos após análise detalhada. Mecanismos neurobiológicos como a ativação de vias nociceptivas, disfunções serotoninérgicas, regulação vascular e plasticidade neuronal foram abordados. A plasticidade neuronal, especialmente a sensibilização central, foi destacada como fundamental na cronificação da dor. Novas terapias, como anticorpos monoclonais e terapias de neuromodulação, mostraram-se promissoras. A modulação do TRPM2, um canal iônico envolvido no estresse oxidativo, emerge como uma nova abordagem terapêutica. No entanto, os desafios diagnósticos persistem, destacando a necessidade de uma classificação baseada em perfis neurobiológicos/moleculares. **CONCLUSÃO:** Em conclusão, a pesquisa oferece insights sobre os mecanismos neurobiológicos da enxaqueca e sugere direções para futuras investigações e terapias personalizadas. Ao avançar na compreensão e no tratamento da enxaqueca, espera-se melhorar significativamente o manejo dessa condição debilitante.

Palavras-chave: enxaqueca, neurobiologia, terapia medicamentosa.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Migraine, a complex neurological condition, affects about 12.4% of the world's population, causing severe headache and associated symptoms. In addition to impacting quality of life, it imposes significant economic and social costs. Despite advances in the understanding of pathophysiology, there are considerable gaps, especially in the interaction of genetic, environmental and behavioral factors. Comorbidities such as gastrointestinal disorders, sleep disorders, anxiety, and depression are common, requiring a holistic approach to managing the disease. **OBJECTIVE:** To address the neurobiological mechanisms of migraine, its associated comorbidities and the clinical and therapeutic implications. **METHODOLOGY:** An integrative review of the literature, searching articles published in the last 10 years in the

databases PubMed, Google Scholar and SCIELO by means of indexed descriptors in Medical Subject Headings (MeSH), the articles were selected by 3 independent reviewers after analysis in the software Rayyan CRI. **RESULTS AND DISCUSSION:** 392 studies were identified, of which 19 were included after detailed analysis. Neurobiological mechanisms such as nociceptive pathway activation, serotonergic dysfunctions, vascular regulation, and neuronal plasticity were addressed. Neuronal plasticity, especially central sensitization, was highlighted as fundamental in the chronification of pain. New therapies, such as monoclonal antibodies and neuromodulation therapies, have shown promise. Modulation of TRPM2, an ion channel involved in oxidative stress, emerges as a new therapeutic approach. However, diagnostic challenges persist, highlighting the need for classification based on neurobiological/molecular profiles. **CONCLUSION:** In conclusion, the research offers insights into the neurobiological mechanisms of migraine and suggests directions for future investigations and personalized therapies. By advancing the understanding and treatment of migraine, it is expected to significantly improve the management of this debilitating condition.

Keywords: migraine, neurobiology, drug therapy.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La migraña, una afección neurológica compleja, afecta aproximadamente al 12,4% de la población mundial, causando cefalea intensa y síntomas asociados. Además de afectar la calidad de vida, impone costos económicos y sociales significativos. A pesar de los avances en la comprensión de la fisiopatología, existen brechas considerables, especialmente en la interacción de factores genéticos, ambientales y conductuales. Son frecuentes las comorbilidades como los trastornos gastrointestinales, los trastornos del sueño, la ansiedad y la depresión, que requieren un enfoque holístico para el manejo de la enfermedad. **OBJETIVO:** Abordar los mecanismos neurobiológicos de la migraña, sus comorbilidades asociadas y las implicaciones clínicas y terapéuticas. **METODOLOGIA:** Revisión integrativa de la literatura, búsqueda de artículos publicados en los últimos 10 años en las bases de datos PubMed, Google Académico y SCIELO mediante descriptores indexados en Encabezamientos de Sujeto Médico (MeSH), los artículos fueron seleccionados por 3 revisores independientes previo análisis en el software Rayyan CRI. **RESULTADOS Y DISCUSIÓN:** Se identificaron 392 estudios, de los cuales 19 fueron incluidos después de un análisis detallado. Se abordaron mecanismos neurobiológicos como activación de la vía nociceptiva, disfunciones serotoninérgicas, regulación vascular y plasticidad neuronal. Se destacó la plasticidad neuronal, especialmente la sensibilización central, como fundamental en la cronización del dolor. Las nuevas terapias, como los anticuerpos monoclonales y las terapias de neuromodulación, han demostrado ser prometedoras. La modulación de TRPM2, un canal iónico involucrado en el estrés oxidativo, surge como un nuevo enfoque terapéutico. Sin embargo, persisten los desafíos diagnósticos, lo que destaca la necesidad de clasificarlos en función de perfiles neurobiológicos/moleculares. **CONCLUSIÓN:** En conclusión, la investigación ofrece conocimientos sobre los mecanismos neurobiológicos de la migraña y sugiere direcciones para futuras investigaciones y terapias personalizadas. Al avanzar en la comprensión y el tratamiento de la migraña, se espera que mejore significativamente el manejo de esta condición debilitante.

Palavras chave: migraña, neurobiologia, farmacoterapia.

1 INTRODUÇÃO

A enxaqueca, também conhecida como migrânea, é uma condição neurológica complexa caracterizada por ataques recorrentes de dor de cabeça intensa, frequentemente acompanhados por sintomas como náuseas, vômitos, fotofobia e fonofobia. Sua prevalência é notável, afetando aproximadamente 12,4% da população mundial, e essa cifra tende a subestimar sua verdadeira extensão devido a subnotificações e diagnósticos incorretos (Lipton; Bigal, 2005). Além dos impactos substanciais na qualidade de vida dos pacientes, a enxaqueca impõe uma carga significativa tanto em termos de custos econômicos diretos, como consultas médicas e medicamentos, quanto indiretos, como absenteísmo no trabalho e redução da produtividade (Lanteri-Minet, 2013).

Embora os avanços tenham sido feitos na compreensão da fisiopatologia da enxaqueca, ainda há lacunas consideráveis em nosso conhecimento. Mecanismos subjacentes, como a ativação e sensibilização de vias nociceptivas, disfunções serotoninérgicas, desregulação vascular e plasticidade neuronal, estão entre as áreas de investigação ativa (Merikangas, 2013). Essa complexidade é amplificada pela natureza multifatorial da doença, onde fatores genéticos, ambientais e comportamentais interagem de maneira intrincada para moldar a suscetibilidade individual e a expressão clínica da enxaqueca (Lau et al., 2014). Além disso, a enxaqueca é frequentemente comorbida com outras condições médicas, como distúrbios gastrointestinais, transtornos do sono, ansiedade e depressão. A compreensão dessas inter-relações é crucial para uma abordagem holística e eficaz no manejo da doença (Bigal; Lipton, 2006).

No contexto terapêutico, enquanto as opções de tratamento existentes visam principalmente aliviar os sintomas durante os ataques de enxaqueca, há uma necessidade de terapias que abordem os mecanismos subjacentes da doença. Estratégias farmacológicas mais direcionadas, bem como intervenções não farmacológicas, como modificação do estilo de vida e terapias complementares, estão sendo cada vez mais exploradas como alternativas ou complementos aos tratamentos convencionais (Diener et al., 2015).

Assim, esta revisão pretende explorar não apenas os avanços recentes na compreensão dos mecanismos neurobiológicos da enxaqueca, mas também abordar sua complexidade multifatorial, suas comorbidades associadas e as implicações clínicas e terapêuticas dessas descobertas, fornecendo direções para aprimorar o diagnóstico, manejo e tratamento dessa condição debilitante.

2 METODOLOGIA

Este estudo apresenta uma revisão integrativa da literatura, com uma estratégia de busca abrangente que incluiu as bases de dados PubMed (MEDLINE), Google Acadêmico e Scielo (Scientific Electronic Library Online). Os termos de pesquisa foram selecionados com base nos descritores cadastrados na Medical Subject Headings (MeSH), sendo "enxaqueca", "neurobiologia" e "tratamento molecular" os termos principais utilizados. Foram combinados com seus termos alternativos, utilizando os operadores booleanos AND e OR, além de filtros específicos de ano e idioma. A pesquisa foi restrita ao campo de busca "título, resumo e palavras-chave".

Quadro 1. Descritores utilizados para a busca nas bases de dados, 2024.

Conteúdo	MeSH
Enxaqueca	<ul style="list-style-type: none"> ● Disorder, Migraine ● Disorders, Migraine ● Migraine Disorder ● Migraine ● Migraines ● Migraine Headache ● Headache, Migraine ● Headaches, Migraine ● Migraine Headaches ● Acute Confusional Migraine ● Acute Confusional Migraines ● Migraine, Acute Confusional ● Migraines, Acute Confusional ● Status Migrainosus ● Hemicrania Migraine ● Hemicrania Migraines ● Migraine, Hemicrania ● Migraines, Hemicrania ● Migraine Variant ● Migraine Variants ● Variant, Migraine ● Variants, Migraine ● Sick Headache ● Headache, Sick ● Headaches, Sick ● Sick Headaches ● Abdominal Migraine ● Abdominal Migraines ● Migraine, Abdominal ● Migraines, Abdominal ● Cervical Migraine Syndrome

	<ul style="list-style-type: none"> ● Cervical Migraine Syndromes ● Migraine Syndrome, Cervical ● Migraine Syndromes, Cervical
Patogenêse	<ul style="list-style-type: none"> ● causality ● causes ● pathogenesis
Neurobiologia	<ul style="list-style-type: none"> ● Molecular Neurobiology ● Neurobiology, Molecular ● Cellular Neurobiology ● Neurobiology, Cellular
Tratamento	<ul style="list-style-type: none"> ● Therapeutic ● Therapy ● Therapies ● Treatment ● Treatments

Fonte: Elaborado pelos autores, 2024.

A pesquisa foi conduzida em 06 de março de 2024, abrangendo as bases de dados PubMed, Scielo e Google Acadêmico. Os critérios de inclusão adotados compreenderam artigos primários e completos publicados nos últimos 10 anos, disponíveis em inglês. Por outro lado, os critérios de exclusão envolveram estudos com metodologia menos rigorosa, dados incompletos ou ausentes, duplicatas, revisões, editoriais, bem como estudos focados exclusivamente em populações pediátricas ou adultos.

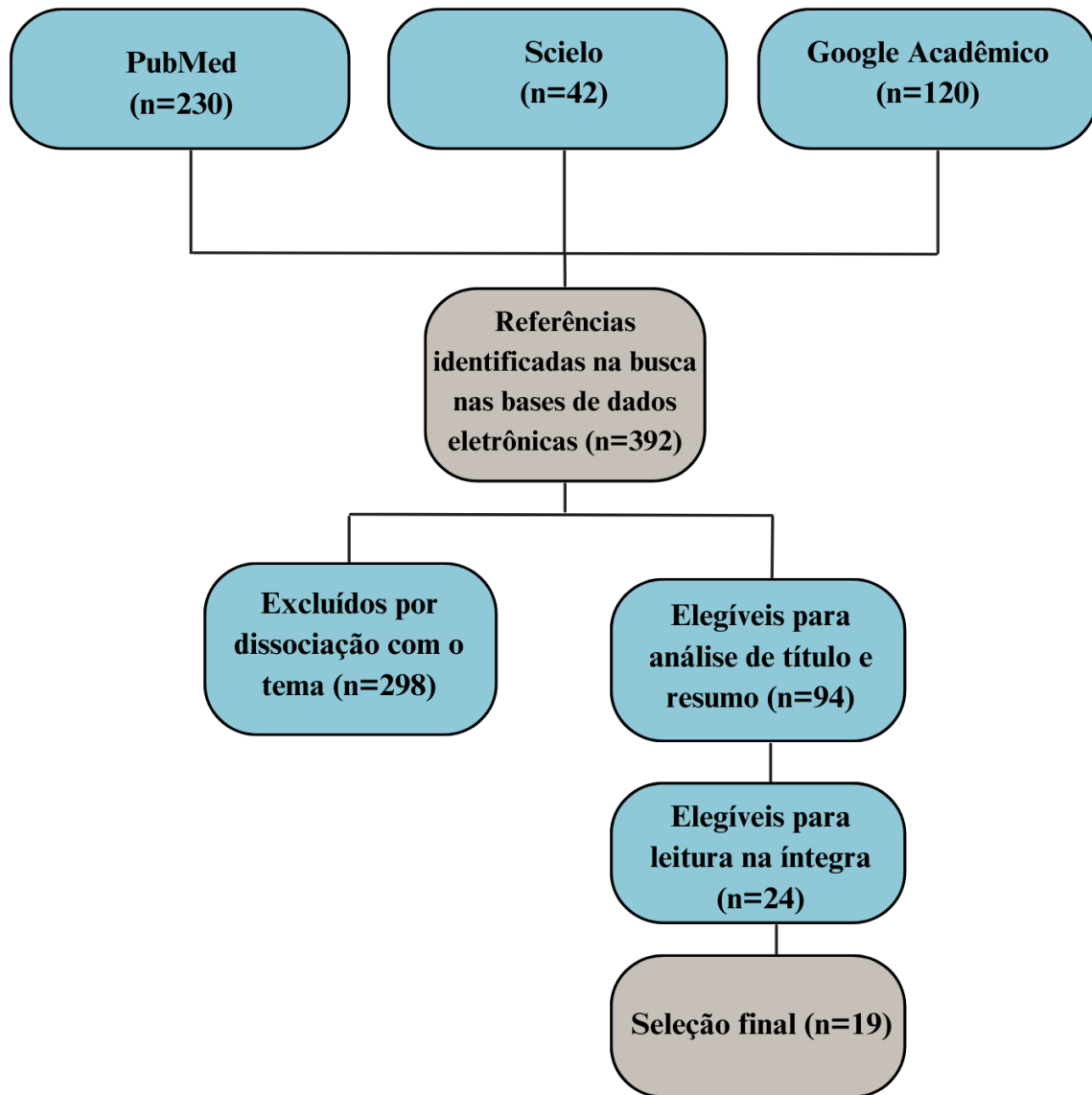
Os estudos elegíveis se concentraram na investigação da patogênese da enxaqueca sob uma perspectiva molecular e neurobiológica, bem como na análise do curso clínico e dos desfechos terapêuticos. Uma triagem inicial foi realizada conforme os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos, seguida de uma revisão minuciosa dos estudos selecionados por três pesquisadores independentes utilizando o software Rayyan CRI, desenvolvido pelo Qatar Computing Research Institute, levando em consideração os critérios de elegibilidade previamente mencionados.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Foram identificadas 392 publicações nas bases de dados, sendo 230 da PubMed, 42 da Scielo e 120 do Google Acadêmico. Após a análise de títulos e resumos, foram excluídos 30 estudos duplicados, 40 revisões de literatura e 298 publicações não relacionadas ao tema (Atualizações de diretrizes, abordagem diferentes, tratamentos alternativos, fitoterápicos, cartas

ao editor, associação com outras doenças), resultando em 24 trabalhos selecionados para a leitura na íntegra. Neste processo, houve 5 artigos excluídos por se tratarem de revisões de literatura, restando, portanto, 19 artigos que foram incluídos na íntegra neste estudo. (Figura 1).

Figura 1: Fluxograma adaptado do prisma.



Fonte: Elaborado pelos autores.

Após analisar os dezenove artigos foi possível constatar a importância de mecanismos neurobiológicos como a ativação de vias nociceptivas, disfunções serotoninérgicas, regulação vascular e plasticidade neuronal que foi destacada como fundamental na cronificação da dor. A reunião dos artigos incluídos no estudo foi organizada de acordo com o autor, ano e título e está presente no Quadro 2 abaixo.

Quadro 2. Descrição dos artigos selecionados para esta revisão integrativa, de acordo com o autor/ano e título.
2024

Autor/Ano	Título do trabalho
Wanakorn Rattanawong, Alan Rapoport, Anan Srikiatkachorn/2022	Neurobiology of migraine progression
Anna P. Andreou/2022	Glutamate in Migraine Neurobiology and Treatment
Francesca Puledda, Elisa Martins Silva, Kanokrat Suwanlaong, Peter J. Goadsby/2023	Migraine: from pathophysiology to treatment
Nazia Karsan, Peter J. Goadsby/2018	Biological insights from the premonitory symptoms of migraine
Francesca Puledda, Roberta Messina, Peter J. Goadsby/2017	An update on migraine: current understanding and future directions
Johra Khan, Lubna Ibrahim Al Asoom, Ahmad Al Sunni, Nazish Rafique, Rabia Latif, Seham Al Saif, Noor B. Almandil, Dana Almohazey, Sayed AbdulAzeez e, J. Francis Borgio/2021	Genetics, pathophysiology, diagnosis, treatment, management, and prevention of migraine
Gianluca Coppola, Cherubino Di Lorenzo, Mariano Serrao, Vincenzo Parisi, Jean Schoenen, Francesco Pierelli/2016	Pathophysiological targets for non-pharmacological treatment of migraine
Alessandro Vigan, Alessandro Viganò, Massimiliano Toscano, Massimiliano Toscano, Francesca Puledda, Francesca Puledda, Vittorio Di Piero, Vittorio Di Piero/2019	Treating Chronic Migraine With Neuromodulation: The Role of Neurophysiological Abnormalities and Maladaptive Plasticity
Rosaria Greco, Chiara Demartini, Roberto De Icco, Daniele Martinelli, Alessia Putorti, Cristina Tassorelli/2020	Migraine neuroscience: from experimental models to target therapy
Yener Yazğan, Mustafa Nazıroğlu/2021	Involvement of TRPM2 in the Neurobiology of Experimental Migraine: Focus on Oxidative Stress and Apoptosis
Jonathan Jia Yuan Ong, Diana Yi-Ting Wei, Peter J. Goadsby/2018	Recent Advances in Pharmacotherapy for Migraine Prevention: From Pathophysiology to New Drugs
William Qubty MD, Irene Patniyot MD/2023	Migraine Pathophysiology
Rami Burstein, Rodrigo Nosedá, David Borsook/ 2015	Migraine: Multiple Processes, Complex Pathophysiology
Mia Tova Minen, Olivia Begasse De Dhaem, Ashley Kroon Van Diest, Scott Powers, Todd J Schwedt, Richard Lipton, David Silbersweig/2016	Migraine and its psychiatric comorbidities
Prof Messoud Ashina, DMSc Prof Gisela M Terwindt, MD Mohammad Al-Mahdi Al-Karagholi, MD Irene de Boer, MD/2021 Mi Ji Lee, PhD Prof Debbie L Hay, PhD Laura H Schulte, PhD Nouchine Hadjikhani, PhD	Migraine: disease characterisation, biomarkers, and precision medicine

Prof Alexandra J Sinclair, PhD Håkan Ashina, MD Prof Todd J Schwedt, MD Prof Peter J Goadsby, PhD/2021	
Lars Edvinsson, Kristian Agmund Haanes/2019	Views on migraine pathophysiology: Where does it start?
Jonathan Jia Yuan Ong, Milena De Felice/2018	Migraine Treatment: Current Acute Medications and Their Potential Mechanisms of Action
Thomas Friedrich, Thomas Friedrich, Neslihan N., TavrazNeslihan N, Tavraz, Cornelia Junghans, Cornelia Junghans/2016	ATP1A2 Mutations in Migraine: Seeing through the Facets of an Ion Pump onto the Neurobiology of Disease
Sorokina N.D, Pertsov S.S., Selitsky G.V./2018	Neurobiological mechanisms of transcranial magnetic stimulation and its comparative efficacy in tension headache and migraine

Fonte: Elaborado pelos autores.

3.1 MECANISMOS NEUROBIOLÓGICOS DA ENXAQUECA

Durante um episódio de enxaqueca, uma complexa interação entre múltiplos sistemas neurobiológicos culmina na percepção e transmissão da dor ao sistema nervoso central. As vias nociceptivas desempenham um papel fundamental nesse processo, sendo responsáveis pela detecção e transmissão de estímulos dolorosos ao cérebro (Burstein; Nosedá; Borsook, 2015). No contexto da enxaqueca, estas vias apresentam uma hiperexcitabilidade e sensibilização, contribuindo para a intensidade e frequência dos ataques dolorosos (Edvinsson; Haanes, 2019).

Um dos mecanismos-chave envolvidos na ativação e sensibilização das vias nociceptivas é a liberação de peptídeos pró-inflamatórios, como o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP). O CGRP é amplamente reconhecido como um mediador essencial na patogênese da enxaqueca, sendo liberado em grandes quantidades durante os ataques agudos. Esta liberação excessiva de CGRP promove a vasodilatação, inflamação e sensibilização neuronal, intensificando a percepção da dor (Puledda et al., 2023).

Além disso, a regulação serotoninérgica desempenha um papel crucial na modulação da sensibilidade à dor e na regulação emocional. Estudos têm consistentemente demonstrado anormalidades na regulação serotoninérgica em pacientes com enxaqueca, incluindo alterações nos receptores serotoninérgicos e na disponibilidade de serotonina no sistema nervoso central (Karsan; Goadsby, 2018). Essas alterações podem contribuir para a hiperexcitabilidade neuronal e a sensibilização das vias de dor na enxaqueca, promovendo a amplificação dos estímulos dolorosos e a persistência dos sintomas.

É importante ressaltar que as alterações neurobiológicas observadas na enxaqueca podem estar associadas a outras condições médicas, como a Síndrome do Intestino Irritável (SII), que compartilham mecanismos fisiopatológicos semelhantes. A comunicação entre o sistema nervoso central e o sistema gastrointestinal é mediada por neurotransmissores, incluindo a serotonina, e disfunções nesse sistema podem contribuir para o desenvolvimento e perpetuação de ambas as condições (Khan, J. et al, 2021).

Outro mecanismo importante na regulação do fluxo sanguíneo cerebral durante a enxaqueca envolve a ativação de canais iônicos específicos na parede dos vasos sanguíneos cerebrais. Esses canais iônicos, como os canais de cálcio tipo L e os canais de potássio sensíveis ao ATP, desempenham um papel fundamental na modulação da contratilidade vascular e na regulação do fluxo sanguíneo (Rattanawong; Rapoport; Srikiatkachorn, 2022). Durante um ataque de enxaqueca, a ativação anormal desses canais iônicos resulta em uma resposta vasomotora disfuncional, contribuindo para a vasodilatação e para a instabilidade do fluxo sanguíneo cerebral (Ashina et al., 2021).

É importante destacar que esses mecanismos não atuam isoladamente, mas interagem de maneira complexa e sinérgica, contribuindo para a cascata de eventos que culminam na manifestação dos sintomas da enxaqueca. Compreender esses processos fisiopatológicos é fundamental para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas direcionadas, visando não apenas aliviar os sintomas agudos, mas também prevenir a ocorrência de ataques e modular a progressão da doença ao longo do tempo.

3.2 MODIFICAÇÕES NA PLASTICIDADE NEURONAL

A plasticidade neuronal é um fenômeno fundamental no sistema nervoso, caracterizado pela capacidade de adaptação e modificação das conexões sinápticas em resposta a estímulos ambientais e fisiológicos (Burstein; Nosedá; Borsook, 2015). Em pacientes com enxaqueca, essa plasticidade neuronal parece estar alterada, contribuindo para a complexidade e recorrência dos episódios de dor.

Uma das principais manifestações dessa plasticidade neuronal na enxaqueca é a sensibilização central, um fenômeno no qual os neurônios do sistema nervoso central se tornam mais sensíveis aos estímulos nocivos. De forma simplificada, isso significa que o limiar de dor desses neurônios é reduzido, resultando em uma amplificação das respostas dolorosas e uma maior propensão para a ocorrência de crises de enxaqueca. Essa sensibilização central está intimamente ligada à cronificação da dor, tornando os episódios de enxaqueca mais frequentes

e persistentes ao longo do tempo se não houver o tratamento adequado ou apenas foco no tratamento sintomático (Viganò et al., 2019), (Puledda et al., 2023).

Por exemplo, evidências de ressonância magnética funcional (fMRI) têm mostrado a ativação de áreas cerebrais específicas, como o tronco encefálico e o córtex pré-frontal, durante os ataques de enxaqueca. Essas áreas estão envolvidas em processos de modulação da dor, processamento sensorial e regulação emocional, ilustrando a interação entre aspectos sensoriais, emocionais e cognitivos na manifestação da enxaqueca (Puledda; Messina; Goadsby, 2017).

Além disso, a plasticidade neuronal na enxaqueca não se limita apenas à sensibilização central. Estudos pré-clínicos e clínicos sugerem que também ocorrem alterações na plasticidade sináptica, na expressão de receptores neuronais e na atividade de neurotransmissores em diversas regiões do cérebro. Essas mudanças contribuem para a amplificação dos sinais dolorosos, a perpetuação dos sintomas e a predisposição para futuros episódios de enxaqueca (Yazğan; Naziroğlu, 2021).

Em conjunto, essas evidências destacam a importância da plasticidade neuronal na fisiopatologia da enxaqueca e apontam para novas direções na pesquisa e no desenvolvimento de estratégias terapêuticas. Compreender melhor esses mecanismos pode abrir caminho para intervenções mais eficazes e personalizadas, visando não apenas o alívio dos sintomas agudos, mas também a prevenção da cronicidade e a melhoria da qualidade de vida dos pacientes com enxaqueca.

3.3 NOVAS TERAPIAS E ABORDAGENS

A evolução da medicina de precisão tem proporcionado um campo fértil para o desenvolvimento de terapias mais direcionadas e eficazes no tratamento da enxaqueca. Dentro desse contexto, os anticorpos monoclonais se destacam como uma classe de medicamentos que têm revolucionado a abordagem terapêutica da enxaqueca.

Estes agentes possuem indicação de uso para enxaquecas com mais de 4 dias seguidos de duração e estão entre os principais o Erenumab, Fremanezumab e Galcanezumab, que atuam inibindo o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), substância central na fisiopatologia da enxaqueca (Ong; De Felice, 2017). No entanto, ainda são de acesso restrito para grande parte da população devido ao alto custo. Resultados de ensaios clínicos randomizados evidenciam a eficácia desses agentes na redução significativa da frequência e gravidade dos ataques de enxaqueca, com taxas de resposta terapêutica substanciais,

particularmente para o Erenumab, o qual alcançou até 40% de redução na frequência de crises mensais em cerca de 43,2% dos pacientes tratados (Ong; Wei; Goadsby, 2018).

Adicionalmente, novos alvos terapêuticos estão sendo investigados, incluindo inibidores de receptores de CGRP, antagonistas de receptores serotoninérgicos e moduladores de canais iônicos específicos. Estas abordagens promissoras têm o potencial de proporcionar tratamentos mais diversificados e personalizados para os pacientes (Andreou, 2022).

Paralelamente às terapias farmacológicas, intervenções não farmacológicas têm emergido como opções terapêuticas importantes, especialmente para pacientes refratários aos tratamentos convencionais ou com contraindicações para o uso de medicamentos. A estimulação do nervo occipital, por exemplo, tem demonstrado eficácia na redução da frequência e intensidade das crises de enxaqueca em pacientes resistentes à terapia medicamentosa (GRECO et al., 2020). Além disso, modalidades de neuromodulação, como estimulação transcraniana por corrente contínua (tDCS) e estimulação magnética transcraniana (TMS), têm se mostrado promissoras na redução da dor e melhoria da qualidade de vida em pacientes com enxaqueca crônica e refratária (Sorokina et al., 2018), (Coppola et al., 2016).

Dentro do campo emergente das terapias antioxidantes para o tratamento da enxaqueca, evidências sugerem que o estresse oxidativo desempenha um papel crucial na patogênese da doença, contribuindo para o processo de sensibilização neuronal e a inflamação neurogênica associada aos episódios de dor. Em resposta a essa compreensão, várias substâncias antioxidantes têm sido investigadas por sua capacidade de modular os processos bioquímicos envolvidos na enxaqueca, com potencial impacto na redução da frequência e gravidade das crises, bem como na melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

O TRPM2 (Transient Receptor Potential Melastatin 2) é um canal iônico da família dos TRP (Transient Receptor Potential), que desempenha um papel importante na regulação do cálcio intracelular, na resposta ao estresse oxidativo e na inflamação. Este canal de cálcio dependente de potencial é expresso em uma variedade de células, incluindo neurônios, células imunes e células endoteliais, sugerindo sua relevância em diversos processos fisiológicos e patológicos (Yazğan; Naziroğlu, 2021).

O TRPM2 tem sido implicado como um mediador potencial dos efeitos do estresse oxidativo na sensibilização neuronal e na geração de dor. Estudos demonstraram que a ativação do TRPM2 por espécies reativas de oxigênio (ROS) pode levar à entrada de cálcio nas células, desencadeando uma cascata de eventos que contribuem para a sensibilização das vias de dor e para a liberação de mediadores inflamatórios, como o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) (Friedrich; Tavraz; Junghans, 2016).

Além disso, evidências sugerem que o TRPM2 pode estar envolvido na regulação da função das células endoteliais e na vasodilatação, processos que têm sido implicados na fisiopatologia da enxaqueca. A ativação do TRPM2 em células endoteliais pode modular o fluxo sanguíneo cerebral e a permeabilidade da barreira hematoencefálica, influenciando indiretamente a ocorrência e gravidade dos ataques de enxaqueca (Yazgan; Naziroglu, 2021).

No entanto, são necessários mais estudos para compreender melhor a contribuição do TRPM2 na fisiopatologia da enxaqueca e avaliar seu potencial como alvo farmacológico para intervenções terapêuticas direcionadas.

3.4 DESAFIOS DIAGNÓSTICOS E CLASSIFICATÓRIOS

A enxaqueca apresenta uma complexidade diagnóstica devido à sua heterogeneidade clínica e à sobreposição de sintomas com outras condições neurológicas. Esta diversidade de apresentações clínicas muitas vezes dificulta o diagnóstico preciso e o manejo adequado dos pacientes. A Classificação Internacional das Cefaleias (ICHD-3), publicada pelo Headache Classification Committee of the International Headache Society, tem desempenhado um papel crucial na padronização do diagnóstico de enxaqueca. No entanto, mesmo com as revisões periódicas, os critérios diagnósticos ainda podem não abranger toda a gama de apresentações clínicas, resultando em subdiagnóstico e subtratamento da condição (Khan, J. et al, 2021).

Além disso, a comorbidade com outras condições médicas, como distúrbios do sono, transtornos de ansiedade e depressão, pode obscurecer ainda mais o quadro clínico, dificultando a distinção entre enxaqueca primária e secundária.

Além da classificação clínica tradicional, é fundamental considerar a classificação de acordo com o perfil neurobiológico e molecular dos pacientes com enxaqueca. Estudos recentes têm identificado subgrupos de pacientes com enxaqueca que apresentam características neurobiológicas distintas, como anormalidades na regulação do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) ou desequilíbrios na neurotransmissão serotoninérgica (Minen et al., 2016). Ao classificar os pacientes com base nessas características, os clínicos podem selecionar terapias mais direcionadas que visam os mecanismos específicos envolvidos na sua fisiopatologia.

4 CONCLUSÃO

Em conclusão, a enxaqueca é uma condição neurológica complexa que apresenta desafios significativos no diagnóstico, tratamento e manejo clínico. Embora tenham sido feitos progressos na compreensão dos mecanismos neurobiológicos subjacentes, há ainda muito a ser explorado e compreendido.

A pesquisa futura deve se concentrar em estudos translacionais que integrem descobertas da pesquisa básica e clínica, investigações longitudinais para elucidar a progressão da doença ao longo do tempo e identificar biomarcadores prognósticos, além da identificação de novos alvos terapêuticos e análises abrangentes dos fatores de risco genéticos e ambientais. Além disso, é essencial abordar os desafios diagnósticos e classificatórios associados à heterogeneidade clínica da enxaqueca, a fim de facilitar a identificação de subgrupos de pacientes e personalizar o tratamento de acordo com o perfil neurobiológico/molecular de cada indivíduo.

Em última análise, ao investigar os mecanismos subjacentes, desenvolver novas terapias e aprimorar as abordagens de diagnóstico e tratamento, pode-se progredir em direção a um futuro onde a enxaqueca seja mais bem compreendida, mais efetivamente tratada e prevenida.

REFERÊNCIAS

- LIPTON, R. B.; BIGAL, M. E. The epidemiology of migraine. *The American Journal of Medicine Supplements*, v. 118, p. 3–10, mar. 2005.
- MERIKANGAS, K. R. Contributions of Epidemiology to Our Understanding of Migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, v. 53, n. 2, p. 230–246, fev. 2013.
- LAU, C.-I. . et al. Association between migraine and irritable bowel syndrome: a population-based retrospective cohort study. *European Journal of Neurology*, v. 21, n. 9, p. 1198–1204, 17 maio 2014.
- BIGAL, M. E.; LIPTON, R. B. Modifiable Risk Factors for Migraine Progression. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, v. 46, n. 9, p. 1334–1343, 13 out. 2006.
- LANTERI-MINET, M. Economic Burden and Costs of Chronic Migraine. *Current Pain and Headache Reports*, v. 18, n. 1, 13 dez. 2013.
- DIENER, H.-C. et al. New therapeutic approaches for the prevention and treatment of migraine. *The Lancet Neurology*, v. 14, n. 10, p. 1010–1022, out. 2015.
- RATTANAWONG, W.; RAPOPORT, A.; SRIKIATKHACHORN, A. Neurobiology of migraine progression. *Neurobiology of Pain*, v. 12, p. 100094, ago. 2022.
- ANDREOU, A. P. Glutamate in Migraine Neurobiology and Treatment. Springer eBooks, p. 195–228, 1 jan. 2022.
- PULEDDA, F. et al. Migraine: from pathophysiology to treatment. *Journal of Neurology*, 8 abr. 2023.
- KARSAN, N.; GOADSBY, P. J. Biological insights from the premonitory symptoms of migraine. *Nature Reviews Neurology*, v. 14, n. 12, p. 699–710, 17 nov. 2018.
- HUANG, T.-C.; WANG, S.-J.; KHERADMAND, A. Vestibular migraine: An update on current understanding and future directions. *Cephalalgia*, v. 40, n. 1, p. 107–121, 8 ago. 2019.
- Genetics, pathophysiology, diagnosis, treatment, management, and prevention of migraine. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 139, p. 111557, 1 jul. 2021.
- COPPOLA, G. et al. Pathophysiological targets for non-pharmacological treatment of migraine. *Cephalalgia*, v. 36, n. 12, p. 1103–1111, 19 jul. 2016.
- VIGANÒ, A. et al. Treating Chronic Migraine With Neuromodulation: The Role of Neurophysiological Abnormalities and Maladaptive Plasticity. *Frontiers in Pharmacology*, v. 10, 5 fev. 2019.
- GABRIELLE MENDONÇA CONDÉ et al. O uso da toxina botulínica no tratamento da enxaqueca crônica. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 6, n. 6, p. 33479–33491, 28 dez. 2023.

VIGANÒ, A. et al. Treating Chronic Migraine With Neuromodulation: The Role of Neurophysiological Abnormalities and Maladaptive Plasticity. *Frontiers in Pharmacology*, v. 10, 5 fev. 2019.

GRECO, R. et al. Migraine neuroscience: from experimental models to target therapy. *Neurological Sciences*, v. 41, n. S2, p. 351–361, 25 out. 2020.

MINEN, M. T. et al. Migraine and its psychiatric comorbidities. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, v. 87, n. 7, p. 741–749, 5 jan. 2016.

BIANCA CASTOLDI SCUASSANTE et al. Migrânea crônica - perspectivas atuais e desafios futuros. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 7, n. 1, p. 4480–4487, 6 fev. 2024.

ASHINA, M. et al. Migraine: disease characterisation, biomarkers, and precision medicine. *The Lancet*, v. 397, n. 10283, p. 1496–1504, 17 abr. 2021.

EDVINSSON, L.; HAANES, K. A. Views on migraine pathophysiology: Where does it start? *Neurology and Clinical Neuroscience*, v. 8, n. 3, p. 120–127, 16 dez. 2019.

ONG, J. J. Y.; DE FELICE, M. Migraine Treatment: Current Acute Medications and Their Potential Mechanisms of Action. *Neurotherapeutics*, v. 15, n. 2, p. 274–290, 12 dez. 2017.

FRIEDRICH, T.; TAVRAZ, N. N.; JUNGHANS, C. ATP1A2 Mutations in Migraine: Seeing through the Facets of an Ion Pump onto the Neurobiology of Disease. *Frontiers in Physiology*, v. 7, 21 jun. 2016.

SOROKINA, N. D. et al. Neurobiological mechanisms of transcranial magnetic stimulation and its comparative efficacy in tension headache and migraine. *Rossijskij mediko-biologičeskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*, v. 26, n. 3, p. 417–429, 9 out. 2018.