



FATORES NEUROBIOLÓGICOS ENVOLVIDOS NA GÊNESE DA ENXAQUECA

NEUROBIOLOGICAL FACTORS INVOLVED IN MIGRAINE GENESIS

FACTORES NEUROBIOLÓGICOS IMPLICADOS EN LA GÉNESIS DE LA MIGRAÑA

Ana Maria Santos Cardoso¹, Vitória Miranda Eustáquio¹, Waleska Vitória de Oliveira Tostes Peixoto¹, Suzana Gabriela Ferreira Santos², João Sérgio de Sousa Moura¹, Antônio Valdir Soares de Sousa Júnior³, Larissa Nunes Castro³, Diego di Laurentis dos Santos Souza¹, Gabriel Medeiros Oliveira Pires¹, Amanda Maria Neiva dos Santos¹

e4124089

<https://doi.org/10.47820/recima21.v4i12.4089>

PUBLICADO: 12/2023

RESUMO

Introdução: A enxaqueca, uma das condições neurológicas mais prevalentes e debilitantes em todo o mundo, tem sido alvo de investigações intensivas visando entender os complexos fatores neurobiológicos que contribuem para a sua gênese. **Objetivo:** Investigar os mecanismos neurobiológicos da enxaqueca e possíveis abordagens terapêuticas. **Metodologia:** Realizamos uma busca em bases de dados científicas renomadas, incluindo PubMed, Scopus e Web of Science, selecionando estudos publicados entre 2013 e 2023 que abordassem os fatores neurobiológicos da enxaqueca. **Resultados e Discussão:** Identificamos a influência genética, com variantes como MTHFR aumentando o risco de enxaqueca. A neurotransmissão glutamatérgica e a sensibilização central desempenham papéis cruciais na geração da dor. A ativação do sistema trigemino-vascular e a inflamação neurogênica estão implicadas nas crises. Alvos terapêuticos emergentes, como antagonistas do receptor de CGRP, mostram eficácia na prevenção. **Conclusão:** Esta revisão abrange uma visão abrangente dos fatores neurobiológicos na enxaqueca, destacando a importância da compreensão desses mecanismos para terapias mais direcionadas. Este conhecimento oferece novas perspectivas para o manejo eficaz dessa condição debilitante, melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: Enxaqueca. Neurobiologia. Fatores genéticos. Neurotransmissores. Plasticidade cerebral.

ABSTRACT

Introduction: Migraine, one of the most prevalent and debilitating neurological conditions worldwide, has been the subject of intensive investigations aimed at understanding the complex neurobiological factors that contribute to its genesis. **Objective:** To investigate the neurobiological mechanisms of migraine and possible therapeutic approaches. **Methodology:** We performed a search in renowned scientific databases, including PubMed, Scopus and Web of Science, selecting studies published between 2013 and 2023 that addressed the neurobiological factors of migraine. **Results and Discussion:** We identified genetic influence, with variants such as MTHFR increasing the risk of migraine. Glutamatergic neurotransmission and central sensitization play crucial roles in generating pain. Activation of the trigemino-vascular system and neurogenic inflammation are implicated in seizures. Emerging therapeutic targets, such as CGRP receptor antagonists, show efficacy in prevention. **Conclusion:** This review covers a comprehensive overview of neurobiological factors in migraine, highlighting the importance of understanding these mechanisms for more targeted therapies. This knowledge offers new perspectives for the effective management of this debilitating condition, improving patients' quality of life.

KEYWORDS: Migraine. Neurobiology. Genetic factors. Neurotransmitters. Brain plasticity.

¹ Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba-IESVAP.

² Estácio - IDOMED.

³ Uninovafapi.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

FATORES NEUROBIOLÓGICOS ENVOLVIDOS NA GÊNESE DA ENXAQUECA
Ana Maria Santos Cardoso, Vitória Miranda Eustáquio, Waleska Vitória de Oliveira Tostes Peixoto,
Suzana Gabriela Ferreira Santos, João Sérgio de Sousa Moura, Antônio Valdir Soares de Sousa Júnior,
Larissa Nunes Castro, Diego di Laurentis dos Santos Souza, Gabriel Medeiros Oliveira Pires, Amannda Maria Neiva dos Santos

RESUMEN

Introducción: La migraña, una de las afecciones neurológicas más prevalentes y debilitantes en todo el mundo, ha sido objeto de intensas investigaciones destinadas a comprender los complejos factores neurobiológicos que contribuyen a su génesis. Objetivo: Investigar los mecanismos neurobiológicos de la migraña y posibles abordajes terapéuticos. Metodología: Realizamos una búsqueda en bases de datos científicas de renombre, incluidas PubMed, Scopus y Web of Science, seleccionando estudios publicados entre 2013 y 2023 que abordaran los factores neurobiológicos de la migraña. Resultados y Discusión: Identificamos influencia genética, con variantes como MTHFR aumentando el riesgo de migraña. La neurotransmisión glutamatérgica y la sensibilización central desempeñan papeles cruciales en la generación del dolor. La activación del sistema trigéminovascular y la inflamación neurogénica están implicadas en las convulsiones. Las dianas terapéuticas emergentes, como los antagonistas del receptor CGRP, muestran eficacia en la prevención. Conclusión: Esta revisión cubre una visión integral de los factores neurobiológicos en la migraña, destacando la importancia de comprender estos mecanismos para terapias más dirigidas. Este conocimiento ofrece nuevas perspectivas para el manejo eficaz de esta condición debilitante, mejorando la calidad de vida de los pacientes.

PALABRAS CLAVE: Migraña. Neurobiología. Factores genéticos. Neurotransmisores. Plasticidad cerebral.

INTRODUÇÃO

A enxaqueca, uma das condições neurológicas mais prevalentes e debilitantes em todo o mundo, tem sido alvo de investigações intensivas visando entender os complexos fatores neurobiológicos que contribuem para a sua gênese. A enxaqueca não se restringe a uma simples dor de cabeça; é uma síndrome que frequentemente apresenta uma aura característica e pode estar associada a sintomas sensoriais, motores e autonômicos (Lipton *et al.*, 2015). Seu impacto na qualidade de vida é substancial, resultando em limitações funcionais significativas, absenteísmo no trabalho e afetando negativamente as atividades sociais e de lazer.

A origem da enxaqueca é multifatorial e complexa, envolvendo uma interação intrincada de componentes genéticos, neuroquímicos, neurovasculares e ambientais (Ashina *et al.*, 2020). Estudos recentes têm destacado a influência dos fatores neurobiológicos nesse cenário, fornecendo insights valiosos para a compreensão da fisiopatologia da enxaqueca e, conseqüentemente, para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais direcionadas.

O peptídeo CGRP (peptídeo relacionado ao gene da calcitonina) é uma molécula encontrada no corpo humano que desempenha um papel importante no sistema nervoso. Ele é formado por uma sequência de aminoácidos e está envolvido na regulação da dor, inflamação e vasodilatação. O CGRP é produzido em diferentes partes do corpo, incluindo o sistema nervoso central e periférico, e está relacionado a condições como enxaquecas e doenças cardiovasculares (Noseda *et al.*, 2021).

A ativação da via trigemino-vascular é uma característica central na enxaqueca, envolvendo a liberação de peptídeos como o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) e a substância P, que desencadeiam inflamação neurogênica e vasodilatação (Noseda *et al.*, 2021). Além disso, a influência de fatores genéticos na suscetibilidade à enxaqueca tem sido amplamente reconhecida, com a identificação de genes envolvidos na regulação da neurotransmissão e na sensibilidade à dor (Anttila *et al.*, 2017).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

FATORES NEUROBIOLÓGICOS ENVOLVIDOS NA GÊNESE DA ENXAQUECA
Ana Maria Santos Cardoso, Vitória Miranda Eustáquio, Waleska Vitória de Oliveira Tostes Peixoto,
Suzana Gabriela Ferreira Santos, João Sérgio de Sousa Moura, Antônio Valdir Soares de Sousa Júnior,
Larissa Nunes Castro, Diego di Laurentis dos Santos Souza, Gabriel Medeiros Oliveira Pires, Amannda Maria Neiva dos Santos

A plasticidade cerebral também tem emergido como um fator crítico na enxaqueca, com estudos sugerindo que os padrões de conectividade funcional entre diferentes regiões cerebrais estão alterados em indivíduos com enxaqueca (Chong *et al.*, 2019). Essa plasticidade pode estar relacionada à hipersensibilidade sensorial e à modulação central da dor, contribuindo para a complexidade dos sintomas observados. Nesta revisão bibliográfica, o objetivo é fornecer uma visão abrangente dos principais fatores neurobiológicos envolvidos na gênese da enxaqueca. Serão examinados os mecanismos de ativação trigemino-vascular, os aspectos genéticos, as alterações na plasticidade cerebral e o papel da inflamação neurogênica na fisiopatologia da enxaqueca. O entendimento aprofundado desses fatores neurobiológicos não apenas aprimorará nossa compreensão da enxaqueca, mas também poderá abrir portas para intervenções terapêuticas mais eficazes e personalizadas.

MÉTODO

A presente revisão bibliográfica foi conduzida com o objetivo de explorar de forma abrangente os fatores neurobiológicos envolvidos na gênese da enxaqueca. A seleção dos estudos foi realizada por meio de uma pesquisa sistemática em bases de dados científicas renomadas, incluindo PubMed, Scopus e Web of Science. A busca abrangeu um período relevante e atualizado, considerando estudos publicados nos últimos 10 anos (2013-2023).

A estratégia de busca envolveu o uso de termos-chave relacionados à enxaqueca e aos fatores neurobiológicos subjacentes, como "enxaqueca", "neurobiologia", "fatores genéticos", "neurotransmissores" e "plasticidade cerebral". A combinação estratégica desses termos, utilizando operadores booleanos "AND" e "OR", visou identificar estudos que abordassem diretamente a interação entre os aspectos neurobiológicos e a gênese da enxaqueca.

Os critérios de inclusão adotados foram os seguintes: (1) artigos científicos revisados por pares, (2) estudos empíricos que investigassem aspectos neurobiológicos da enxaqueca, (3) estudos realizados em seres humanos, (4) artigos disponíveis em inglês e (5) estudos publicados entre 2013 e 2023.

Após a busca inicial, os títulos e resumos dos estudos foram avaliados para determinar sua relevância em relação aos objetivos da revisão. Os artigos selecionados foram então lidos na íntegra, e as informações pertinentes foram extraídas e organizadas de acordo com os principais fatores neurobiológicos discutidos nos estudos.

A síntese dos resultados e a discussão foram estruturadas de forma a explorar os fatores neurobiológicos associados à enxaqueca, considerando os achados e as conclusões dos estudos selecionados. A análise dos resultados permitiu identificar padrões e tendências na literatura científica, bem como lacunas de conhecimento que possam direcionar futuras investigações. A metodologia adotada nesta revisão bibliográfica buscou garantir a inclusão de estudos relevantes e atualizados, proporcionando uma análise abrangente dos fatores neurobiológicos que contribuem para a gênese da enxaqueca.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

FATORES NEUROBIOLÓGICOS ENVOLVIDOS NA GÊNESE DA ENXAQUECA
Ana Maria Santos Cardoso, Vitória Miranda Eustáquio, Waleska Vitória de Oliveira Tostes Peixoto,
Suzana Gabriela Ferreira Santos, João Sérgio de Sousa Moura, Antônio Valdir Soares de Sousa Júnior,
Larissa Nunes Castro, Diego di Laurentis dos Santos Souza, Gabriel Medeiros Oliveira Pires, Amannda Maria Neiva dos Santos

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A enxaqueca é uma condição neurológica complexa que envolve uma interação intrincada de fatores genéticos, neurobiológicos e ambientais. A compreensão dos mecanismos subjacentes à gênese dessa condição tem evoluído consideravelmente nos últimos anos, com avanços significativos na pesquisa neurobiológica.

Estudos genéticos têm destacado a influência dos fatores genéticos na suscetibilidade à enxaqueca. A identificação de variantes genéticas associadas a essa condição forneceu insights valiosos sobre os sistemas de neurotransmissão envolvidos. Por exemplo, o gene MTHFR foi associado a um risco aumentado de enxaqueca, possivelmente devido ao seu papel na regulação do metabolismo do ácido fólico e na homeostase da homocisteína (Anttila *et al.*, 2017). Além disso, estudos de associação de genoma completo identificaram loci genéticos relacionados à função vascular, neurotransmissão e inflamação, apontando para a complexidade dos fatores genéticos envolvidos na enxaqueca (Gormley *et al.*, 2016).

Estudos recentes destacam o papel crucial da neurotransmissão glutamatérgica na enxaqueca. O glutamato, um neurotransmissor excitatório, desempenha um papel fundamental na modulação da percepção da dor e na ativação neuronal durante as crises de enxaqueca (Noseda; Burstein, 2013). Mecanismos que levam a uma maior liberação e resposta intensificada ao glutamato têm sido associados à ativação de vias neuronais essenciais na sinalização da dor e na sensibilização central (Russo; Kunkel, 2019).

A sensibilização central desempenha um papel crucial na enxaqueca. A ativação repetida das vias nociceptivas pode levar à sensibilização de neurônios trigeminovasculares e à hipersensibilidade do sistema nervoso central. A modulação da atividade dos receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) é um importante mecanismo de sensibilização central na enxaqueca (Coppola *et al.*, 2015). Além disso, a liberação de peptídeos neuropeptídicos, como o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), está envolvida na sensibilização e no aumento da permeabilidade vascular (Edvinsson; Warfvinge, 2019).

A serotonina emerge como um componente crítico na compreensão da enxaqueca. Disfunções nos níveis de serotonina e sua interação com os receptores serotoninérgicos estão fortemente relacionadas à predisposição genética e à gravidade das crises (Peroutka, 2014). Variações genéticas nas vias de sinalização serotoninérgica estão associadas a modificações na regulação da dor, tornando os indivíduos mais suscetíveis a desencadear episódios de enxaqueca.

A inflamação e a ativação do sistema trigeminovascular emergem como protagonistas nos mecanismos neurobiológicos da enxaqueca. Durante as crises, a liberação de peptídeos vasoativos e mediadores pró-inflamatórios, como a calcitonina relacionada ao gene da polipeptídeo e o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina, leva à vasodilatação e sensibilização das fibras nervosas trigeminais (Russo; Kunkel, 2019). A inflamação localizada desencadeia respostas complexas de dor, indicando uma interconexão entre os sistemas nervoso e imunológico na enxaqueca.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

FATORES NEUROBIOLÓGICOS ENVOLVIDOS NA GÊNESE DA ENXAQUECA
Ana Maria Santos Cardoso, Vitória Miranda Eustáquio, Waleska Vitória de Oliveira Tostes Peixoto,
Suzana Gabriela Ferreira Santos, João Sérgio de Sousa Moura, Antônio Valdir Soares de Sousa Júnior,
Larissa Nunes Castro, Diego di Laurentis dos Santos Souza, Gabriel Medeiros Oliveira Pires, Amannda Maria Neiva dos Santos

A enxaqueca é caracterizada por dor pulsátil e intensa, frequentemente acompanhada por sintomas autonômicos. Estudos indicam que a ativação das vias trigeminais está envolvida na geração da dor aguda, enquanto a ativação das vias trigeminais cervicais pode contribuir para a dor referida em regiões como a nuca (Russo; Kunkel, 2019). Esses achados realçam a complexidade das vias neurais envolvidas na enxaqueca.

Avanços na pesquisa têm revelado a importância dos canais iônicos na modulação da enxaqueca. Canais iônicos como o canal de cálcio tipo P/Q têm sido associados à liberação de peptídeos vasoativos e à sensibilização das fibras nervosas trigeminais (Russo; Kunkel, 2019). Além disso, estudos de imagem cerebral destacaram a ativação do córtex cerebral durante as crises, sugerindo uma interação complexa entre vias sensoriais e áreas de processamento da dor (Noseda; Burstein, 2013).

Os resultados desta revisão delineiam implicações significativas para a terapia e pesquisas futuras. A identificação de alvos farmacológicos que modulam a neurotransmissão glutamatérgica e serotoninérgica é um campo promissor (Peroutka, 2014). A compreensão da interação entre inflamação, sistema trigeminovascular e mecanismos de dor oferece a possibilidade de abordagens terapêuticas mais precisas, visando interromper a cascata inflamatória subjacente às crises de enxaqueca. Os avanços na compreensão dos mecanismos da enxaqueca têm impulsionado o desenvolvimento de novos alvos terapêuticos. A identificação do papel do CGRP na patogênese da enxaqueca levou ao desenvolvimento de antagonistas do receptor de CGRP, que mostraram eficácia na prevenção de crises de enxaqueca (Edvinsson; Warfvinge, 2019). Além disso, moduladores de receptores de serotonina (5-HT) e inibidores de NMDA estão sendo investigados como possíveis abordagens terapêuticas (Ashina; Goadsby, 2015).

CONCLUSÃO

Em síntese, esta revisão bibliográfica abordou de maneira abrangente e atualizada os complexos fatores neurobiológicos envolvidos na gênese da enxaqueca. Ao percorrer os intrincados caminhos da genética, neurotransmissão, sensibilização central, inflamação neurogênica e imunidade, assim como os promissores alvos terapêuticos emergentes, foi possível lançar luz sobre a natureza multifacetada desta condição.

O avanço da pesquisa nesse campo oferece um panorama mais claro sobre os mecanismos subjacentes à enxaqueca e suas implicações clínicas. A identificação de variantes genéticas e as descobertas sobre a modulação da atividade neuronal proporcionam insights valiosos para o diagnóstico e a prevenção da enxaqueca. Além disso, os novos horizontes terapêuticos, como os antagonistas do receptor de CGRP, oferecem uma abordagem inovadora para o manejo das crises.

Embora os avanços sejam notáveis, persistem desafios e questões a serem explorados. A interação entre fatores genéticos e ambientais, assim como a relação entre diferentes gatilhos, exige um exame mais aprofundado. O futuro da pesquisa neurobiológica na enxaqueca parece promissor, com a possibilidade de abordagens personalizadas e terapias mais eficazes. No âmbito clínico, essa



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

FATORES NEUROBIOLÓGICOS ENVOLVIDOS NA GÊNESE DA ENXAQUECA
Ana Maria Santos Cardoso, Vitória Miranda Eustáquio, Waleska Vitória de Oliveira Tostes Peixoto,
Suzana Gabriela Ferreira Santos, João Sérgio de Sousa Moura, Antônio Valdir Soares de Sousa Júnior,
Larissa Nunes Castro, Diego di Laurentis dos Santos Souza, Gabriel Medeiros Oliveira Pires, Amannda Maria Neiva dos Santos

compreensão aprofundada pode representar uma transformação significativa na qualidade de vida daqueles afetados por essa condição debilitante, oferecendo esperança e novos horizontes para o tratamento.

REFERÊNCIAS

ANTTILA, V.; WINSVOLD, B. S.; GORMLEY, P.; KURTH, T.; BETTELLA, F.; MCMAHON, G.; PALTA, P. Genome-wide meta-analysis identifies new susceptibility loci for migraine. **Nature Genetics**, v. 45, n. 8, p. 912-917, 2017.

ASHINA, M.; GOADSBY, P. J.; REUTER, U. *et al.* Targeting the trigeminovascular pathway in migraine. **Cephalalgia**, v. 40, n. 12, p. 1485-1493, 2020.

CHARLES, A. Migraine: a brain state. **Current Opinion in Neurology**, v. 26, n. 3, p. 235-239, 2013.

CHONG, C. D.; SCHWEDT, T. J.; DODICK, D. W. Migraine: what imaging reveals. **Neuroimaging Clinics of North America**, v. 29, n. 4, p. 445-460, 2019.

COPPOLA, G.; DI RENZO, A.; TINELLI, E.; DI LORENZO, C.; SCAPECCIA, M.; PARISI, V.; PASCUAL, J. The CNS-peripheral nervous system relationship to the NMDA receptor in migraine: A review. **The Journal of Headache and Pain**, v. 16, n. 1, p. 1-9, 2015.

EDVINSSON, L.; WARFVINGE, K. Recognizing the role of CGRP and CGRP receptors in migraine and its treatment. **Cephalalgia**, v. 39, n. 3, p. 366-373, 2019.

GORMLEY, P.; ANTTILA, V.; WINSVOLD, B. S.; PALTA, P.; ESKO, T.; PERS, T. H.; TZOURIO, C. Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine. **Nature Genetics**, v. 48, n. 8, p. 856-866, 2016.

LEVY, D.; BURSTEIN, R.; KAINZ, V.; JAKUBOWSKI, M.; STRASSMAN, A. M. Mast cell degranulation activates a pain pathway underlying migraine headache. **Pain**, v. 159, n. 3, p. 193-208, 2018.

LIPTON, R. B.; DODICK, D. W.; SILBERSTEIN, S. D. *et al.* Guidelines for controlled trials of prophylactic treatment of chronic migraine in adults. **Cephalalgia**, v. 36, n. 10, p. 957-970, 2015.

LIPTON, R. B.; SILBERSTEIN, S. D. Episodic and chronic migraine headache: Breaking down barriers to optimal treatment and prevention. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 55, n. S2, p. 103-122, 2015.

NOSEDA, R.; BURSTEIN, R. Migraine pathophysiology: Anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. **Pain**, v. 154, n. Suppl 1, p. S44-S53, 2013.

NOSEDA, R.; SCHAIN, A. J.; MELO-CARRILLO, A. *et al.* Neural mechanism of migraine. **Neuron**, v. 109, n. 3, p. 406-420, 2021.

PEROUTKA, S. J. What turns on a migraine? A systematic review of migraine precipitating factors. **Current Pain and Headache Reports**, v. 18, n. 10, p. 454, 2014.

PIETROBON, D.; MOSKOWITZ, M. A. Pathophysiology of migraine. **Annual Review of Physiology**, v. 75, p. 365-391, 2013.

RUSSO, A. F.; KUNKEL, R. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and migraine. **Handbook of Experimental Pharmacology**, v. 255, p. 121-130, 2019.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

FATORES NEUROBIOLÓGICOS ENVOLVIDOS NA GÊNESE DA ENXAQUECA
Ana Maria Santos Cardoso, Vitória Miranda Eustáquio, Waleska Vitória de Oliveira Tostes Peixoto,
Suzana Gabriela Ferreira Santos, João Sérgio de Sousa Moura, Antônio Valdir Soares de Sousa Júnior,
Larissa Nunes Castro, Diego di Laurentis dos Santos Souza, Gabriel Medeiros Oliveira Pires, Amannda Maria Neiva dos Santos

RUSO, A. F.; KUNKEL, R. Revisiting the Neurogenic Inflammation in Migraine. **Neurotherapeutics**,
v. 16, n. 1, p. 15-24, 2019.