

Influência de fatores nutricionais na enxaqueca: uma revisão integrativa

Influence of nutritional factors on migraine: an integrative review

Fernanda Medeiros Pacheco Ribeiro¹, Isabela Barcellos Bernardes de Souza², Barbara da Silva Soares Telles³, Ana Beatriz Calmon Nogueira da Gama Pereira⁴

Como citar esse artigo. Ribeiro FMP. Souza IBB. Telles BSS. Pereira BCNG. Influência de fatores nutricionais na enxaqueca: uma revisão integrativa. Rev de Saúde 2023;14(3):24-34.

Resumo

A enxaqueca é uma doença neurológica crônica, cuja dor é latejante, unilateral, acompanhada de fotofobia, fonofobia e náuseas/vômitos durante a crise. Sua fisiopatologia não está completamente elucidada, porém sabe-se que existe inflamação neurogênica. Muitos medicamentos são utilizados para crise e profilaxia, porém apresentam efeitos colaterais e estudos apontam benefício da terapia não medicamentosa baseada em aporte nutricional, como alternativa para esses pacientes. O presente estudo tem por objetivo analisar a influência de fatores nutricionais na enxaqueca. Foi realizada uma pesquisa nas bases de dados PubMed e BVS com os descritores “migraine” e “nutrition”, utilizando o operador boleano “and” no mês de junho de 2023. Foram incluídos artigos publicados nos últimos 5 anos, de texto completo gratuito e excluídos artigos de revisão sistemática e que não se enquadravam no tema. Após o uso dos critérios e leitura dos trabalhos, foram selecionados 18 artigos. As crises de enxaqueca podem ser desencadeadas por gatilhos relacionados a hábitos alimentares, a obesidade é um importante fator de risco e o aumento de nutrientes com propriedades anti-inflamatórias trazem benefícios. Foram avaliados nos artigos a dieta cetogênica, rica em alimentos com gorduras insaturadas, curcumina, ácidos graxos ômega-3 e ômega-6, ácido alfa-lipóico, isoflavonas, vitamina D, Vitamina B3, cálcio, magnésio, zinco e ferro. Conclui-se que a mudança nos hábitos alimentares gera melhora na gravidade da enxaqueca, uma vez que, a dieta cetogênica e a ação anti-inflamatória da suplementação de ômega-3, principalmente associada a curcumina, demonstraram interferência positiva na frequência, intensidade e duração das dores de cabeça.

Palavras-chave: Migrânea; Transtornos de Enxaqueca; Nutrientes; Dieta.



Abstract

Migraine is a chronic neurological disease, whose pain is throbbing, unilateral, accompanied by photophobia, phonophobia and nausea/vomiting during the crisis. Its pathophysiology is not completely understood, but it is known that there is neurogenic inflammation. Many drugs are used for crisis and prophylaxis, but they have side effects and studies point to the benefit of non-drug therapy based on nutritional support, as an alternative for these patients. The present study aims to analyze the influence of nutritional factors on migraine. A search was carried out in the PubMed and VHL databases with the descriptors “migraine” and “nutrition”, using the Boolean operator “and” in the month of June 2023. Articles published in the last 5 years, with free full text and systematic review articles that did not fit the theme were excluded. After using the criteria and reading the papers, 18 articles were selected. Migraine attacks can be triggered by triggers related to eating habits, obesity is an important risk factor and increased nutrients with anti-inflammatory properties bring benefits. The articles evaluated the ketogenic diet, rich in foods with unsaturated fats, curcumin, omega-3 and omega-6 fatty acids, alpha-lipoic acid, isoflavones, vitamin D, vitamin B3, calcium, magnesium, zinc and iron. It is concluded that the change in eating habits improves the severity of migraines, since the ketogenic diet and the anti-inflammatory action of omega-3 supplementation, mainly associated with curcumin, have shown positive interference in the frequency, intensity and duration of headaches.

Keywords: Migraine; Migraine Disorders; Nutrients; Diet.

Introdução

A enxaqueca é caracterizada como doença neurológica crônica, cuja dor é tipo latejante e unilateral, acompanhada de fotofobia, fonofobia e náuseas/vômitos durante o período da crise.^{1,2,3} Essa algisia pode durar entre 4 a 72 horas.^{2,4} Está presente em mais de 10% da população^{2,4,5}. É considerada o distúrbio mais comum do mundo⁶, e deve ser tratada, pois prejudica a qualidade de vida^{2,4,6}, e consequentemente pode levar a alto

grau de incapacidade.^{3,4,7} São mais frequentes no sexo feminino^{3,4,8}, sendo a principal causa de incapacidade deste grupo.⁹ Está associada à genética, ambiente, comportamento e alimentação.¹⁰

Quanto à frequência das crises, pode ser classificada em episódicas, que ocorrem em menos de 15 dias no mês, e crônicas, dores em mais de 15 dias no mês. As episódicas não tratadas corretamente evoluem para cronicidade.^{8,11} São classificadas também quanto à presença ou não de aura, sintomas visuais, sensitivos e

Afiliação dos autores:

¹Discente do Curso de Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil. Email: fernanda_mpribeiro@hotmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1597-4930>

²Discente do Curso de Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil. Email: isabelabarcellosbernardes@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2153-1288>

³Docente do Curso de Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil. Email: barbara.telles@univassouras.edu.br ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6322-5106>

⁴Docente do Curso de Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil. Email: anacalmon@uol.com.br. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7400-8596>

Email de correspondência: fernanda_mpribeiro@hotmail.com

Recebido em: 03/08/2023. Aceito em: 20/10/2023.

motores que são totalmente reversíveis.¹¹

É uma patologia multifatorial, e sua fisiopatologia não está completamente elucidada^{4,7,12}, porém sabe-se que tem caráter inflamatório, em que há sensibilização dos receptores que regulam os fatores pró-inflamatórios, ou seja, há aumento da inflamação neuronal no paciente.^{1,2} As citocinas inflamatórias liberadas aumentam a vasodilatação e expressão de molécula de adesão de células vasculares (VCAM), que por sua vez está associado à ativação das micróglias, e é responsável pela inflamação neuronal e dor neuropática.¹ A obesidade é um importante fator de risco, pela presença de mediadores inflamatórios e adipocinas.¹³ Outro estudo apontou a correlação com a transcrição de peptídeos relacionados ao gene da calcitonina (CGRP), que é um potente vasodilatador liberado pelo nervo trigêmeo, o seu nível sério e a dor estariam correlacionados, pois teria ativação do sistema trigeminovascular, que seria o sinalizador da dor.^{4,8} A ação cortical anormal também pode estar relacionada com a fisiopatologia.¹¹

Muitos tratamentos medicamentosos são utilizados para redução desta inflamação, como anti-inflamatórios não esteroides (AINES) e antidepressivos tricíclicos, porém apresentam efeitos colaterais, e estudos apontam benefício do tratamento nutricional como alternativa para esses pacientes.^{1,2,8}

Vale ressaltar também, que além dos benefícios anti-inflamatórios da terapia nutricional, muitos pacientes acabam por identificar que o consumo de certos alimentos precipita o surgimento da dor, logo, a identificação e suspensão destes é de suma importância no tratamento, como chocolates, vinhos e queijos envelhecidos.^{5,7} Porém não é um mesmo alimento que precipitará enxaqueca em todos os pacientes.⁷

Sabendo dos benefícios do tratamento nutricional como alternativa para os pacientes, o presente estudo tem por objetivo analisar a influência de fatores nutricionais na intensidade, duração e frequência das crises de enxaqueca.

Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura de caráter descritivo e abordagem qualitativa. A busca pelos artigos foi realizada em junho de 2023, nas bases de dados National Library of Medicine (NIH/PubMed) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) com os descritores “migraine” e “nutrition”, utilizando o operador booleano “and”. Os descritores são encontrados nos Descritores de Ciências da Saúde (DeCS).

A revisão integrativa de literatura seguiu as seguintes etapas: definição do tema, estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão, levantamento bibliográfico nas bases de dados, análise dos estudos encontrados e escrita dos resultados.

No PubMed foram encontrados inicialmente 508 artigos. Ao se utilizar os seguintes filtros: texto completo gratuito, estudo clínico, ensaio clínico controlado, estudo comparativo, de avaliação, multicêntrico, teste controlado aleatório, publicados nos últimos 5 anos, encontraram-se 21 artigos. Foram excluídos artigos de revisão de literatura, meta-análise e diferentes do tema proposto, restando 13 artigos. Na BVS inicialmente foram encontrados 146 artigos, foram usados os filtros: texto completo, estudo observacional, prognóstico, de prevalência, diagnóstico, de etiologia, de avaliação, rastreamento, incidência, fatores de risco e ensaio clínico controlado, nos últimos 5 anos, e foram encontrados 47 artigos. Excluindo-se artigos de revisão de literatura, meta-análise, não gratuitos ou que não abordavam o tema, restaram 7 artigos, retirando-se os 2 repetidos restaram 5.

Desse modo, após as duas buscas, foram selecionados 18 artigos, os quais foram analisados em sua totalidade. O fluxograma 1 apresenta as etapas de seleção dos artigos.

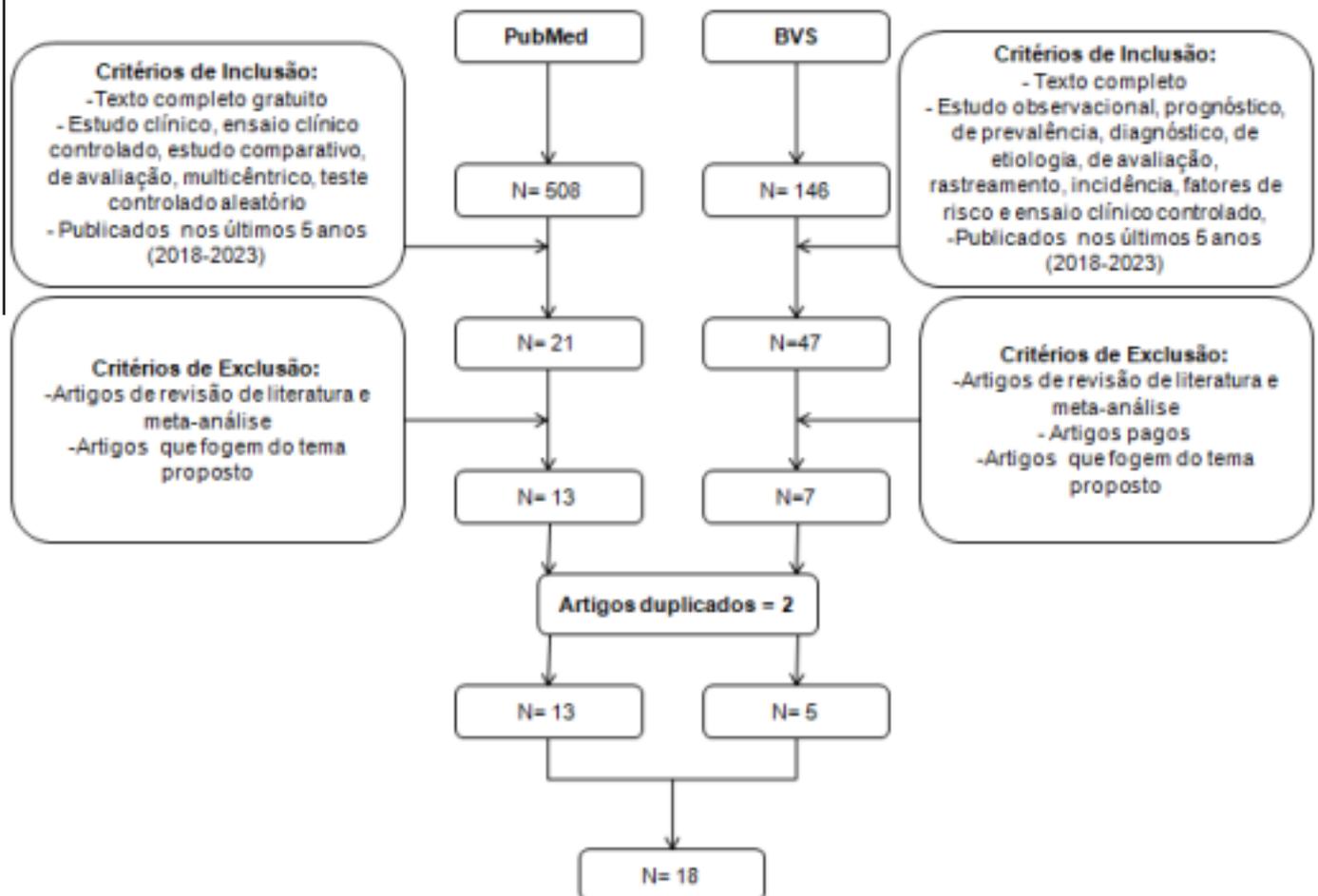
A tabela 1 apresenta os estudos selecionados a partir do título, ano de publicação, tipo de estudo, objetivo e principais conclusões.

Resultados e Discussão

Após a análise da literatura, três categorias emergiram para a discussão dos resultados: melhorias gerais na alimentação, macronutrientes e micronutrientes.

As crises de enxaqueca podem ser desencadeadas por diferentes agentes. Muitos desses gatilhos estão relacionados a hábitos alimentares como jejum, baixa ingestão de líquidos e consumo de alimentos específicos como café, leite, chocolate e frutas cítricas.⁵ Além disso, a obesidade é um importante fator de risco para crises de enxaqueca devido a mediadores inflamatórios.¹³ A redução no consumo de carboidratos totais, carne vermelha e processada parece desempenhar um papel significativo na redução dos episódios de enxaqueca, sendo estes, alimentos com potenciais inflamatórios. Assim como o aumento de nutrientes com propriedades anti-inflamatórias como peixes, nozes, vegetais e frutas, juntamente com a hidratação adequada, promove este mesmo efeito.⁷ Portanto, a intervenção nutricional com melhora na qualidade da dieta e nos hábitos alimentares gera melhora na gravidade da enxaqueca.⁵

Com relação aos macronutrientes, pode se dizer que as dietas com alto teor de ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 e baixo ômega-6 parecem diminuir a frequência de ataques de enxaqueca.³ A dieta cetogênica, constituída de alto teor de gordura, proteína adequada e baixo teor de carboidratos, provou ser eficaz para o tratamento da epilepsia resistente a medicamentos,

Fluxograma 1. Etapas de seleção dos artigos.**Tabela 1.** Caracterização dos artigos incluídos no estudo

Autores/Ano de publicação	Título	Objetivo do estudo	Tipo de Estudo/ Número de participantes	Conclusão
Costa, Aline Bárbara Pereira et al. 2019	Nutritional intervention may improve migraine severity: a pilot study.	Investigar se a intervenção nutricional focada na melhoria da qualidade da dieta e do peso saudável pode promover melhora nos parâmetros clínicos de mulheres com migrânea.	Estudo de intervenção não controlado e não randomizado N= 52 mulheres.	O manejo da qualidade da dieta pode ser uma boa estratégia para melhorar a gravidade da migrânea, independente do estado nutricional e alteração de peso.

Tabela 1 (cont.). Caracterização dos artigos incluídos no estudo

Autores/Ano de publicação	Título	Objetivo do estudo	Tipo de Estudo/ Número de participantes	Conclusão
Altamura, Claudia et al. 2020	The healthy eating plate advice for migraine prevention: an interventional study.	Avaliar o efeito da educação do Prato de Alimentação Saudável (HEP) na frequência e incapacidade da enxaqueca.	Estudo de intervenção longitudinal não cego N=97	A adesão ao conselho do HEP, particularmente a redução no consumo de carboidratos, carne vermelha e processada, é útil no controle da enxaqueca, reduzindo a frequência e a incapacidade da enxaqueca.
Ge, Wenjing et al. 2021	Association between serum lipid levels and severe headache or migraine in representative American population: a cross-sectional study.	Analisar a associação entre lipídios séricos e cefaléia ou enxaqueca intensa na população em geral.	Estudo transversal N= 5.937	O colesterol total, o colesterol de lipoproteína de baixa densidade e o colesterol de lipoproteína de alta densidade não foram significativamente associados a cefaléia intensa ou enxaqueca na população americana em geral.
Andreeva, Valentina A. et al. 2018	Macronutrient intake in relation to migraine and non-migraine headaches.	Investigar a associação da ingestão média diária de macronutrientes com enxaqueca e dores de cabeça não relacionadas à enxaqueca.	Estudo transversal. N= 8.042 homens e 23.728 mulheres	Existe uma associação significativa, embora modesta, entre a ingestão de macronutrientes e dores de cabeça em adultos.
Di Lorenzo, Cherubino et al. 2019	A randomized double-blind, cross-over trial of very low-calorie diet in overweight migraine patients: a possible role for ketones?	Determinar o efeito terapêutico de uma dieta cetogênica muito baixa em calorias (VLCKD) em pacientes com enxaqueca episódica com excesso de peso durante uma intervenção para perda caloria	Estudo randomizado, duplo-cego e cruzado N= 35	No geral, os resultados confirmam, que VLCKD é eficaz para melhora rápida e de curto prazo de enxaquecas em pacientes com sobrepeso, enquanto VLCnKD não é.

Tabela 1 (cont.). Caracterização dos artigos incluídos no estudo

Autores/Ano de publicação	Título	Objetivo do estudo	Tipo de Estudo/ Número de participantes	Conclusão
Lelleck, Vivian Valeska et al. 2022	A Digital Therapeutic Allowing a Personalized Low-Glycemic Nutrition for the Prophylaxis of Migraine: Real World Data from Two Prospective Studies.	Comprovar a aplicabilidade do sinCephalea e mostrar os primeiros indícios de eficácia clínica. E recapitular de forma independente esses achados e avaliar a eficácia clínica.	Estudo prospectivo N=49	SinCephalea, aplicativo de nutrição personalizada de baixo índice glicêmico, pode ajudar os pacientes não apenas a entender sua doença, mas também a entender sua situação metabólica pessoal.
Sedighiyan, Mohsen et al. 2022	The effects of nano-curcumin supplementation on adipokines levels in obese and overweight patients with migraine: a double blind clinical trial study.	Investigar os efeitos da suplementação de nanocurcumina nos níveis de adipocinas e sinais clínicos em pacientes obesos e com sobrepeso com enxaqueca.	Ensaio clínico randomizado. N= 44	A nanocurcumina reduziu significativamente os níveis de MCP-1, as frequências de ataque, a intensidade da dor e a duração das dores de cabeça.
Ramsden, Christopher E. et al. 2021	Dietary alteration of n-3 and n-6 fatty acids for headache reduction in adults with migraine: Randomized controlled trial	Determinar se as intervenções dietéticas que aumentam os ácidos graxos n-3 com e sem redução do ácido linoléico n-6 podem alterar os mediadores lipídicos circulantes implicados na patogênese da cefaléia e diminuir a cefaleia em adultos com enxaqueca.	Ensaio controlado, randomizado, duplo-cego modificado. N= 182	As intervenções H3-L6 e H3 alteraram os mediadores bioativos implicados na patogênese da dor de cabeça e diminuíram a frequência e a gravidade das dores de cabeça, mas não melhoraram significativamente a qualidade de vida.

Tabela 1 (cont.). Caracterização dos artigos incluídos no estudo

Autores/Ano de publicação	Título	Objetivo do estudo	Tipo de Estudo/ Número de participantes	Conclusão
Macintosh, Beth A. et al. 2021	Methodology for altering omega-3 EPA+ DHA and omega-6 linoleic acid as controlled variables in a dietary trial.	Testar os efeitos bioquímicos e clínicos de aumentos controlados de EPA+DHA com ou sem redução concomitante de AL na dieta em indivíduos com enxaquecas episódicas frequentes	Ensaio clínico controlado randomizado N= 178	As dietas foram consideradas plausíveis para melhorar as dores de cabeça e o atrito não foi diferencial entre as dietas randomizadas.
Abdolahi, Mina et al. 2021	The omega-3 and Nano-curcumin effects on vascular cell adhesion molecule (VCAM) in episodic migraine patients: a randomized clinical trial.	Examinar o efeito dos ácidos graxos ômega-3 (W-3 FAs), nanocurcumina e sua combinação nos níveis séricos e na expressão gênica de VCAM em pacientes com enxaqueca episódica.	Estudo randomizado controlado duplo-cego. N= 80	Uma maior redução no nível sérico de VCAM pode ser um dos mecanismos subjacentes aos maiores alívios na gravidade e na frequência das dores de cabeça observadas em pacientes com enxaqueca episódica após intervenções combinadas de W-3 e nanocurcumina do que W-3 único -3 ou suplementos de nanocurcumina.
Kelishadi, Mahnaz Rezaei et al. 2022	The beneficial effect of Alpha-lipoic acid supplementation as a potential adjunct treatment in episodic migraines.	Avaliar os efeitos da suplementação de ácido alfa-lipóico (ALA) nos níveis de lactato, óxido nítrico (NO), VCAM-1 e sintomas clínicos em mulheres com enxaqueca episódica.	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado. N= 92 mulheres	Não foram observadas alterações significativas nos níveis de NO e na duração das dores da enxaqueca. Porém houve redução de VCAM-1

Tabela 1 (cont.). Caracterização dos artigos incluídos no estudo

Autores/Ano de publicação	Título	Objetivo do estudo	Tipo de Estudo/ Número de participantes	Conclusão
Babapour, Maedeh et al. 2022	Effect of soy isoflavones supplementation on migraine characteristics, mental status and calcitonin gene-related peptide (CGRP) levels in women with migraine: results of randomised controlled trial.	Investigar o efeito das isoflavonas de soja nas características da enxaqueca e nos níveis de CGRP em mulheres com enxaqueca.	Estudo randomizado duplo-cego controlado. N= 83	A suplementação de isoflavonas de soja pode melhorar as características da enxaqueca.
Ghorbani, Zeinab et al. 2020	The effects of vitamin D supplementation on interictal serum levels of calcitonin gene-related peptide (CGRP) in episodic migraine patients: post hoc analysis of a randomized double-blind placebo-controlled trial	Explorar as mudanças nos níveis interictais CGRP sérico após a administração profilática de vitamina D.	Estudo randomizado duplo-cego controlado por placebo N= 80	A suplementação de vitamina D pode potencialmente melhorar as características e a incapacidade da enxaqueca, provavelmente por meio da atenuação dos níveis de CGRP.
Liu, Huanxian et al. 2022	Association between Dietary Niacin (B3) Intake and Migraine among American Adults: National Health and Nutrition Examination Survey.	Avaliar a relação entre niacina dietética e enxaqueca.	Estudo transversal N= 10.246	Houve uma conexão em forma de L entre a ingestão de vitamina B3 na dieta e a prevalência de enxaqueca entre adultos nos Estados Unidos.
Meng, Shu-Han et al. 2021	Dietary intake of calcium and magnesium in relation to severe headache or migraine.	Investigar a associação entre cálcio e magnésio na dieta e enxaqueca.	Estudo Transversal N= 10.798	A alta ingestão dietética de cálcio e magnésio, independentemente ou em combinação, foi inversamente associada à enxaqueca em mulheres.
Cegielska, Joanna et al. 2021	Migraine and its association with hyperactivity of cell membranes in the course of latent magnesium deficiency—Preliminary study of the importance of the latent tetany presence in the migraine pathogenesis.	Avaliar a influência da deficiência latente de magnésio avaliada com o teste eletrofisiológico de tetania no curso da enxaqueca.	Ensaio clínico controlado N= 35 controle = 24	Existe uma relação entre enxaqueca e aura com a ocorrência de distúrbios na excitabilidade neuromuscular.

Tabela 1 (cont.). Caracterização dos artigos incluídos no estudo

Autores/Ano de publicação	Título	Objetivo do estudo	Tipo de Estudo/ Número de participantes	Conclusão
Ahmadi, Hedieh et al. 2020	Zinc supplementation affects favorably the frequency of migraine attacks: a double-blind randomized placebo-controlled clinical trial.	Examinar o efeito da suplementação de zinco nas características das crises de enxaqueca .	Ensaio clínico randomizado N= 80	A suplementação de zinco teve um efeito benéfico na frequência de crises de enxaqueca.
Meng, Shu-Han et al. 2021	Association between dietary iron intake and serum ferritin and severe headache or migraine.	Investigar as associações entre a ingestão dietética de ferro e a ferritina sérica com cefaleia intensa ou enxaqueca entre adultos americanos.	Estudo transversal. N= 7.880	A ingestão dietética de ferro tem diferentes efeitos sobre a enxaqueca em mulheres de diferentes idades.

teve resultados promissores para o tratamento de outras condições neurológicas e já foi relatada como benéfica para enxaqueca, o motivo do bom resultado seria a cetose induzida pela dieta. Os mecanismos pelos quais a dieta cetogênica melhora as enxaquecas podem ser múltiplos, porém não foram completamente explicados.¹⁴

Existe uma associação entre resistência à insulina e níveis elevados de glicose no sangue com a enxaqueca. Isso gera uma deficiência de energia do sistema nervoso central pelo suprimento insuficiente de glicose e pode ser mais um mecanismo de desenvolvimento de crises de enxaqueca.⁶ Não existe associação entre ingestão de carboidratos simples e complexos e enxaqueca em homens, já nas mulheres, existe uma ligação, porém fraca. Evidência sugere um aumento da concentração plasmática de glicose em indivíduos com sintomas de dor de cabeça, mas não é específica para enxaquecas.³ São evidenciadas quedas de glicose para valores abaixo do normal antes dos ataques de enxaqueca, mostrando um metabolismo alterado da glicose e estão de acordo com relatos sobre aumento dos níveis de insulina nesses pacientes, além disso, apresentam uma possível explicação funcional de por que uma intervenção de baixo índice glicêmico pode ter efeitos benéficos, principalmente em mulheres.⁶

Lipídios sanguíneos elevados e ácidos graxos livres estão associados ao aumento da agregação plaquetária e aumento dos níveis de prostaglandina, que levam à vasodilatação o que favoreceria a ocorrência de

enxaqueca. Porém níveis séricos de lipídios não foram significativamente associados à cefaléia intensa ou enxaqueca na população americana.⁹

Com relação aos mediadores inflamatórios na enxaqueca, citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α , são vasodilatadoras e induzem a expressão de VCAM. Estes estão associados à ativação da microglia que causa inflamação cerebral e dor neuropática. Vários medicamentos usados para tratar enxaquecas atuam nesse sistema. As evidências existentes mostraram que o ômega-3 e a curcumina têm os mesmos efeitos antiinflamatórios que as drogas no tratamento da enxaqueca, sem nenhum efeito colateral grave.^{1,13,15,16}

A curcumina é extraída do rizoma da *Curcuma longa*, membro da família Zingiberaceae cultivada em regiões tropicais e subtropicais ao redor do mundo e popularmente chamada de açafrão.¹⁷ A curcumina pode exercer efeitos modulatórios na adipocina, intensidade da dor e inflamação. Ao ser testada, a nanocurcumina reduziu significativamente os níveis de proteína quimioatraente de monócitos (MCP-1) reduzindo a inflamação, frequência, intensidade e a duração das dores de cabeça. Assim, a curcumina se mostrou uma abordagem promissora no tratamento da enxaqueca.¹³

Intervenções dietéticas com aumento dos ácidos graxos ômega-3 com e sem redução do ácido ômega-6, resultaram em grandes melhoras na frequência e gravidade das dores. Os estudos sugerem mecanismos causais que ligam os ácidos graxos ômega-3 e ômega-6

à nocicepção e que podem ser utilizados para novas abordagens para o controle da dor crônica em humanos, além da enxaqueca.^{15,16}

O ômega-3 único, o ômega-3 acompanhado de nanocurcumina e a suplementação apenas de nanocurcumina por 2 meses levaram a reduções significativas na expressão gênica e nos níveis sanguíneos de VCAM nos participantes. Maiores reduções acontecem quando ômega-3 e nanocurcumina de são administrados juntos, concluindo que a redução no nível sérico de VCAM pode ser um dos mecanismos associados aos maiores alívios na gravidade e na frequência das dores de cabeça.¹

A suplementação de ácido alfa-lipóico (ALA) também foi testada objetivando redução nos níveis de lactato, óxido nítrico (NO), além de VCAM, pois se supõe que hipóxia ou disfunção mitocondrial pode estar envolvida na patogênese da enxaqueca e os níveis de ácido láctico estão aumentados em pacientes com enxaqueca, indicando um metabolismo oxidativo defeituoso. Porém a suplementação de ALA levou a uma pequena redução nos níveis séricos de lactato, não trouxe mudanças significativas nos níveis médios de NO sérico, porém diminuiu a concentração sérica de VCAM.¹¹

Considerando os efeitos colaterais das medicações atualmente utilizadas para alívio da enxaqueca, tratamentos alternativos são sugeridos, como a suplementação com alguns micronutrientes.² Isoflavona, magnésio, cálcio, zinco, vitaminas D e B3 e ferro foram correlacionados com a melhora da enxaqueca.^{2,4,8,12,18,19}

As isoflavonas apresentam semelhanças estruturais e funcionais com o estrogênio humano, existe uma ligação entre estrogênio e enxaqueca, e a suplementação levou a uma redução significativa nos níveis de níveis de CGRP, um potente dilatador dos vasos sanguíneos periféricos e cerebrais.⁴ O zinco, um oligoelemento essencial, também é correlacionado a enxaqueca por possuir propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias com um papel crítico na sinalização neuronal e também é conhecido como um cofator para enzimas antioxidantes, além disso, uma moderada deficiência é apresentada pelos pacientes.² Os achados indicaram que tanto a suplementação de isoflavona quanto de zinco reduziram a frequência de ataques de enxaqueca, no entanto, outras características das crises, como intensidade da dor, duração das crises de enxaqueca e o estresse e ansiedade associados não foram afetadas.^{2,4}

A vitamina D, assim como as isoflavonas, pode reduzir os níveis de CGRP, além de suprimir a neuroinflamação através da redução dos níveis de óxido nítrico sintase induzível (iNOS) e interleucina (IL)-6 por suas propriedades anti-nociceptivas e algumas vias indiretas, e pode reduzir o número de crises de cefaléia, a necessidade de consumo de analgésicos e atenuar

a intensidade e a duração das cefaléias, portanto a suplementação como terapia adjuvante pode ser considerada, no entanto, mais estudos são necessário para confirmação.⁸

Da mesma forma, o risco de enxaqueca também diminui com o aumento do consumo de vitamina B3 na dieta, porém apenas naqueles com ingestão <21,0 mg/dia, pois esta vitamina é um precursor nutricional para o dinucleotídeo de nicotinamida adenina (NAD) e fosfato de dinucleotídeo de nicotinamida adenina (NADP), que são cofatores necessários para o metabolismo energético mitocondrial, gerando redução no estresse oxidativo. No entanto, valores superiores a 21,0 mg/dia não geram benefícios, então tendo uma alimentação que mantenha esses níveis, não é necessária a suplementação.¹⁸

O magnésio também está relacionado à redução no estresse oxidativo e foi estudado em dois artigos. A deficiência dele permite o fluxo de íons sódio e cálcio e pode, portanto, aumentar a neurotransmissão glutamatérgica e levar ao estresse oxidativo.¹² A alta ingestão dietética de cálcio e magnésio, separados ou em combinação, foi inversamente associada à enxaqueca em mulheres. Para os homens, apenas a alta ingestão de cálcio na dieta foi negativamente relacionada à enxaqueca.¹⁰ Existe uma relação entre enxaqueca com aura e a ocorrência de distúrbios na excitabilidade neuromuscular característicos de tetania latente, resultante da alteração desses íons. Porém o efeito da administração intravenosa de magnésio em pacientes com enxaqueca não fornece motivos para uma recomendação desse procedimento.¹²

Assim como o magnésio, administração indiscriminada de ferro também não é recomendada. O ferro regula a função cerebral, celular, o metabolismo energético e a síntese de neurotransmissores, e observaram uma associação inversa entre ferro dietético e ferritina sérica e cefaléia ou enxaqueca intensa. Estratificando por sexo e idade, descobriu-se que o ferro dietético foi negativamente associado à enxaqueca em mulheres de 20 a 50 anos, porém esse efeito diferente pode ser devido a alterações menstruais relacionadas à idade, pois para mulheres com mais de 50 anos e homens, a relação entre ingestão dietética de ferro e enxaqueca não foi estatisticamente significativa.¹⁹

Conclusão

A nutrição desempenha um papel importante na enxaqueca, pois determinados nutrientes podem ser protetores de crises de dor de cabeça e trazer benefícios por meio de dietas com proteína adequada, baixo índice glicêmico e alto teor de gorduras boas. Além de dietas cetogênicas que apresentam-se como uma alternativa de terapia promissora para enxaqueca. Os principais nutrientes estudados e que apresentam

melhores resultados são ácidos graxos ômega-3, com reduções grandes na frequência e gravidade das dores. Suplementações de curcumina tiveram resultados positivos. A curcumina principalmente associada ao ômega-3 reduziu as frequências de ataque, a intensidade da dor e a duração das dores de cabeça, além de uma maior redução no nível sérico de VCAM, atuante na fisiopatologia da dor.

Tanto isoflavonas quanto o zinco não modificam gravidade, mas reduzem a frequência da enxaqueca. Vitamina D tem possíveis benefícios por propriedades anti-nociceptivas, mas necessita de mais estudos. Com relação a vitamina B3, suplementações maiores que 21 mg não tem influência na enxaqueca. Mesmo magnésio e cálcio mostrando efeitos positivos não existem dados suficientes para a recomendação de suplementação. Com relação ao ferro mulheres de 20 a 50 anos devem suplementar apenas se necessário devido à relação com alterações menstruais.

Portanto, destaca-se a importância de uma alimentação balanceada para redução dos sintomas de enxaqueca, tendo em foco nutrientes com potencial anti-inflamatório.

Referências

1. .Abdollahi M, Karimi E, Sarraf P, Abbas Tafakhori, Siri G, Farahnaz Salehnia, et al. The omega-3 and Nano-curcumin effects on vascular cell adhesion molecule (VCAM) in episodic migraine patients: a randomized clinical trial. *BMC Res Notes* [periódicos na Internet] 2021 Jul [acesso em 27 Jun 2023];14(283). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8305494/>. DOI: 10.1186/s13104-021-05700-x.
2. Ahmadi H, Mazloumi-Kiapay SS, Sadeghi O, Nasiri M, Khorvash F, Mottaghi T, et al. Zinc supplementation affects favorably the frequency of migraine attacks: a double-blind randomized placebo-controlled clinical trial. *Nutr J* [periódicos na Internet] 2020 Sep [acesso em 27 Jun 2023];19(101). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7491175/>. DOI: 10.1186/s12937-020-00618-9.
3. Andreeva V, Szabo de Edelenyi F, Druesne-Pecollo N, Touvier M, Hercberg S, Galan P. Macronutrient Intake in Relation to Migraine and Non-Migraine Headaches. *Nutrients* [periódicos na Internet] 2018 Sep [acesso em 26 Jun 2023];10(9):1309. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6164759/>. DOI: 10.3390/nu10091309.
4. Babapour M, Khorvash F, Rouhani MH, Ghavami A, Ghasemi-Tehrani H, Heidari Z, et al. Effect of soy isoflavones supplementation on migraine characteristics, mental status and calcitonin gene-related peptide (CGRP) levels in women with migraine: results of randomised controlled trial. *Nutr J*. [periódicos na Internet] 2022 Jul [acesso em 26 Jun 2023];21(50). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9338649/>. DOI: 10.1186/s12937-022-00802-z.
5. Costa ABP, Rodrigues AM dos S, Martins LB, Santos LC dos, Gomez RS, Teixeira AL, et al. Nutritional intervention may improve migraine severity: a pilot study. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* [periódicos na Internet] 2019 Oct [acesso em 27 Jun 2023];77(10). Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/spjn/c6PBWxkqpsf3WPMVBPC/?lang=en>. DOI: <https://doi.org/10.1590/0004-282X20190121>.
6. Lelleck VV, Schulz F, Witt O, Kühn G, Klein D, Gendolla A, et al. A Digital Therapeutic Allowing a Personalized Low-Glycemic Nutrition for the Prophylaxis of Migraine: Real World Data from Two Prospective Studies. *Nutrients*. [periódicos na Internet] 2022 Jul [acesso em 28 Jun 2023];14(14):2927. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9315551/>. DOI: 10.3390/nu14142927.
7. Altamura C, Cecchi G, Bravo M, Brunelli N, Laudisio A, Di Caprio P, et al. The Healthy Eating Plate Advice for Migraine Prevention: An Interventional Study. *Nutrients*. [periódicos na Internet] 2020 Jun [acesso em 28 Jun 2023];12(6):1579. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7352548/>. DOI: 10.3390/nu12061579.
8. Ghorbani Z, Rafiee P, Fotouhi A, Haghghi S, Rasekh Magham R, Ahmadi ZS, et al. The effects of vitamin D supplementation on interictal serum levels of calcitonin gene-related peptide (CGRP) in episodic migraine patients: post hoc analysis of a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Headache Pain* [periódicos na Internet] 2020 Feb [acesso em 27 Jun 2023];21(1):22. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7041277/>. DOI: 10.1186/s10194-020-01090-w.
9. Ge W, Gao L, Zhang Y, Wu K, Chen N, He L. Association Between Serum Lipid Levels and Severe Headache or Migraine in Representative American Population: A Cross-sectional Study. *Curr Neurovasc Res* [periódicos na Internet] 2021 Sep [acesso em 28 Jun 2023];18(3):333–42. Disponível em: <https://www.eurekaselect.com/article/118148>. DOI: 10.2174/1567202618666210923145635.
10. Meng SH, Wang MX, Kang LX, Fu JM, Zhou HB, Li X, et al. Dietary Intake of Calcium and Magnesium in Relation to Severe Headache or Migraine. *Front Nutr.* [periódicos na Internet] 2021 Mar [acesso em 28 Jun 2023];8:653765. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7973018/>. DOI: 10.3389/fnut.2021.653765.
11. Kelishadi MR, Naeini AA, Khorvash F, Askari G, Heidari Z. The beneficial effect of Alpha-lipoic acid supplementation as a potential adjunct treatment in episodic migraines. *Sci Rep* [periódicos na Internet] 2022 Jan [acesso em 27 Jun 2023];12(271). Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-04397-z>. DOI: 10.1038/s41598-021-04397-z.
12. Cegielska J, Szmidt-Sałkowska E, Domitrz W, Gaweł M, Radziwoń-Zaleska M, Domitrz I. Migraine and Its Association with Hyperactivity of Cell Membranes in the Course of Latent Magnesium Deficiency—Preliminary Study of the Importance of the Latent Tetany Presence in the Migraine Pathogenesis. *Nutrients* [periódicos na Internet] 2021 Aug [acesso em 26 Jun 2023];13(8):2701. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8401654/>. DOI: 10.3390/nu13082701.
13. Sedighiyan M, Abdollahi M, Jafari E, Vahabi Z, Sohrabi Athar S, Hadavi S, et al. The effects of nano-curcumin supplementation on adipokines levels in obese and overweight patients with migraine: a double blind clinical trial study. *BMC Res Notes* [periódicos na Internet] 2022 May [acesso em 26 Jun 2023];15(189). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9125853/>. DOI: 10.1186/s13104-022-06074-4.
14. Di Lorenzo C, Pinto A, Ienca R, Coppola G, Sirianni G, Di Lorenzo G, et al. A Randomized Double-Blind, Cross-Over Trial of very Low-Calorie Diet in Overweight Migraine Patients: A Possible Role for Ketones? *Nutrients* [periódicos na Internet] 2019 Jul [acesso em 26 Jun 2023];11(8):1742. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6722531/>. DOI: 10.3390/nu11081742.
15. Ramsden CE, Zamora D, Faurot KR, MacIntosh B, Horowitz M, Keyes GS, et al. Dietary alteration of n-3 and n-6 fatty acids for headache reduction in adults with migraine: randomized controlled trial. *BMJ* [periódicos na Internet] 2021 Jul [acesso em 26 Jun 2023];374:n1448. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8244542/>. DOI: 10.1136/bmj.n1448.
16. Macintosh BA, Ramsden CA, Gilson Honvoh, Faurot KR, Palsson OS, Johnston AD, et al. Methodology for altering omega-3 EPA+DHA and omega-6 linoleic acid as controlled variables in a dietary trial. *Clin Nutr* [periódicos na Internet] 2021 Jun [acesso em 27 Jun 2023];40(6):3859–67. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8293619/>. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.04.050.
17. Abd El-Hack ME, El-Saadony MT, Swelum AA, Arif M, Abo Ghanima MM, Shukry M, et al. Curcumin, the active substance of turmeric: its effects on health and ways to improve its bioavailability. *J Sci Food Agric* [periódicos na Internet] 2021 Jul [acesso em 28 Jul 2023];101(14):5747–62. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34143894/> DOI: 10.1002/jsfa.11372
18. Liu H, Wang L, Chen CF, Zhang R, Yu S. Association between Dietary Niacin Intake and Migraine among American Adults: National Health and Nutrition Examination Survey. *Nutrients* [periódicos na Internet] 2022 Jul [acesso em 27 Jun 2023];14(15):3052. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9330821/>. DOI: 10.3390/nu14153052.
19. Meng SH, Zhou HB, Li X, Wang MX, Kang LX, Fu JM, et al. Association Between Dietary Iron Intake and Serum Ferritin and Severe Headache or

Migraine. *Front Nutr* [periódicos na Internet] 2021 Jul [acesso em 26 Jun 2023];8:685564. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8289886/>. DOI: 10.3389/fnut.2021.685564