

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-graduação em Medicina Molecular

Rodrigo Vasconcellos Vilela

IMPACTO DO TRATAMENTO
FARMACOLÓGICO PROFILÁTICO DA MIGRÂNEA NOS
MARCADORES NEUROQUÍMICOS E INFLAMATÓRIOS : uma
revisão sistemática e meta-análise

Belo Horizonte
2025

Rodrigo Vasconcellos Vilela

**IMPACTO DO TRATAMENTO
FARMACOLÓGICO PROFILÁTICO DA MIGRÂNEA NOS
MARCADORES NEUROQUÍMICOS E INFLAMATÓRIOS : uma
revisão sistemática e meta-análise**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina Molecular da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Medicina.

Orientador: Rodrigo Nicolato

Coorientador: Thaís Brito

Belo Horizonte

2025

V699i Vilela, Rodrigo Vasconcellos.
Impacto do tratamento farmacológico profilático da migrânea nos marcadores neuroquímicos e inflamatórios [recurso eletrônico]: uma revisão sistemática e meta-análise. / Rodrigo Vasconcellos Vilela. - - Belo Horizonte: 2025.
98f.: il.
Formato: PDF.
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Rodrigo Nicolato.
Coorientador (a): Thais Brito Vilela.
Área de concentração: Medicina Molecular.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Transtornos de Enxaqueca. 2. Terapêutica. 3. Biomarcadores. 4. Inflamação. 5. Dissertação Acadêmica. I. Nicolato, Rodrigo. II. Vilela, Thais Brito. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WL 344

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA MOLECULAR**ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO**

Às nove horas e trinta minutos do dia vinte e nove de agosto de dois mil e vinte e cinco, Online/ plataforma Zoom - login 277 766 8716- senha 181816, realizou-se a sessão pública para a defesa da Dissertação de **RODRIGO VASCONCELLOS VILELA**, inscrição 2023656537, graduado no curso de **MEDICINA**, como requisito parcial para a obtenção do grau de **MESTRE** em MEDICINA MOLECULAR. A presidência da sessão coube ao **PROF. RODRIGO NICOLATO (ORIENTADOR) UFMG**. Inicialmente, o presidente fez a apresentação da Comissão Examinadora assim constituída: **PROF. RODRIGO NICOLATO (ORIENTADOR) UFMG, PROF. BRENO FIUZA CRUZ (UFMG), PROF. LUCAS DE ANDRADE SARAIVA (UFMG)**, membros titulares. Em seguida, o candidato fez a apresentação do trabalho que constitui sua Dissertação de Mestrado, intitulada: "**IMPACTO DO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO PROFILÁTICO DA MIGRÂNEA NOS MARCADORES NEUROQUÍMICOS E INFLAMATÓRIOS: UMA REVISÃO SISTÊMICA E METANÁLISE**". Seguiu-se a arguição pelos examinadores e logo após, a Comissão reuniu-se, sem a presença do candidato e do público e decidiu considerar aprovada a Dissertação de Mestrado. O resultado final foi comunicado publicamente ao candidato pelo Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ata que, depois de lida, se aprovada, será assinada pela Comissão Examinadora.

Belo Horizonte, 29 de agosto de 2025.

Assinatura dos membros da banca examinadora:



Documento assinado eletronicamente por **Rodrigo Nicolato, Professor do Magistério Superior**, em 04/09/2025, às 14:43, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Breno Fiuza Cruz, Professor do Magistério Superior**, em 04/09/2025, às 15:23, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Lucas de Andrade Saraiva, Professor(a)**, em 04/09/2025, às 22:05, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **4528133** e o código CRC **347D686C**.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao universo pelas múltiplas oportunidades, a despeito das dificuldades que lhes são intrínsecas.

Reconheço meu próprio esforço e a perseverança que me sustentaram na busca pelas metas que me foram incumbidas. Diante de fadigas, sobrecargas e hesitações, encontrei em minha esposa um esteio, um farol e um catalisador. A ela agradeço pelo amor constante e pelos caminhos compartilhados.

Por fim, estendo minha gratidão ao professor Rodrigo Nicolato, sem o qual este trabalho não seria possível.

RESUMO

Introdução: A migrânea é uma das doenças neurológicas mais prevalentes e incapacitantes, caracterizada por crises recorrentes de cefaleia intensa associadas a sintomas neurológicos e autonômicos, cuja fisiopatologia envolve ativação do sistema trigeminovascular, liberação de neuropeptídeos inflamatórios e um estado inflamatório sistêmico de baixo grau, no qual citocinas e mediadores neurogênicos desempenham papel central. **Objetivos:** Avaliar, por meio de meta-análise, o efeito do tratamento medicamentoso preventivo da migrânea sobre biomarcadores inflamatórios plasmáticos, incluindo citocinas pró-inflamatórias como interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina-1 beta (IL-1 β), e neuropeptídeos como o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) e o polipeptídeo ativador da adenilato ciclase pituitária-38 (PACAP38), entre outros. **Métodos:** Foram realizadas buscas sistemáticas nas bases PubMed/MEDLINE e Embase, limitadas ao período de publicação de 1º de janeiro de 2014 a 31 de dezembro de 2024, incluindo ensaios clínicos randomizados que avaliaram adultos com migrânea (com ou sem aura, episódica ou crônica), diagnosticados segundo a International Classification of Headache Disorders (ICHD), submetidos a tratamento medicamentoso preventivo recomendado por diretrizes internacionalmente reconhecidas, com dosagem de biomarcadores no período pré e pós-intervenção; foram excluídos estudos que utilizaram fármacos sem eficácia reconhecida segundo diretrizes baseadas em evidências. A síntese quantitativa foi possível apenas para o CGRP, avaliado nos dois estudos incluídos (n total = 105 participantes). A análise foi realizada no RStudio Desktop 4.3.1, utilizando modelo de efeitos aleatórios com estimativa da variância entre estudos pelo método de DerSimonian–Laird e ajuste do intervalo de confiança pelo método de Hartung–Knapp–Sidik–Jonkman, recomendado para meta-análises com poucos estudos (k = 2) por proporcionar cobertura mais realista e controle mais conservador do erro tipo I. **Resultados:** O efeito combinado para o CGRP resultou em diferença média (MD) de -16,47 pg/mL (IC95%: -46,36; 13,42), sem significância estatística e heterogeneidade nula ($I^2 = 0\%$); adicionalmente, o estudo de Dahri et al. identificou redução significativa nos níveis de TNF- α , não incluída na síntese por falta de dados comparáveis. **Conclusão:** A evidência disponível, limitada e de qualidade metodológica moderada a baixa, não confirma efeito consistente do tratamento medicamentoso preventivo da migrânea sobre biomarcadores inflamatórios plasmáticos, sendo necessários ensaios clínicos randomizados de maior porte e com metodologia

robusta para esclarecer o potencial papel anti-inflamatório dessas intervenções

Palavras-chave: migrânea; tratamento medicamento preventivo; biomarcadores inflamatórios plasmáticos

ABSTRACT

Introduction: Migraine is one of the most prevalent and disabling neurological disorders, characterized by recurrent attacks of severe headache associated with neurological and autonomic symptoms, whose pathophysiology involves activation of the trigeminovascular system, release of pro-inflammatory neuropeptides, and a state of low-grade systemic inflammation in which cytokines and neurogenic mediators play a central role. **Objectives:** To evaluate, through meta-analysis, the effect of preventive pharmacological treatment of migraine on plasmatic inflammatory biomarkers, including pro-inflammatory cytokines such as interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), and interleukin-1 beta (IL-1 β), and neuropeptides such as calcitonin gene-related peptide (CGRP) and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide-38 (PACAP38), among others. **METHODS:** Systematic searches were conducted in PubMed/MEDLINE and Embase, restricted to publications from January 1, 2014, to December 31, 2024, including randomized clinical trials evaluating adults with migraine (with or without aura, episodic or chronic), diagnosed according to the International Classification of Headache Disorders (ICHD), who received preventive pharmacological treatment recommended by internationally recognized guidelines, with biomarker measurement in both pre- and post-intervention periods; studies using drugs without recognized efficacy for migraine prevention according to evidence-based guidelines were excluded. Quantitative synthesis was possible only for CGRP, assessed in both included studies (total n = 105 participants). The analysis was conducted in RStudio Desktop 4.3.1, using a random-effects model with between-study variance estimated by the DerSimonian–Laird method and confidence intervals adjusted by the Hartung–Knapp–Sidik–Jonkman method, recommended for meta-analyses with few studies (k = 2) as it provides more realistic coverage of the 95% CI and a more conservative control of type I error. **Results:** The pooled effect for CGRP yielded a mean difference (MD) of -16.47 pg/mL (95% CI: -46.36 to 13.42), which was not statistically significant, with no heterogeneity ($I^2 = 0\%$); additionally, the study by Dahri et al. reported a significant reduction in TNF- α levels, which was not included in the synthesis due to lack of comparable data. **Conclusion:** The available evidence, limited and of moderate-to-low methodological quality, does not confirm a consistent effect of preventive pharmacological treatment of migraine on plasmatic inflammatory biomarkers. Larger and methodologically robust randomized controlled trials are needed to clarify the

potential anti-inflammatory role of these interventions.

Keywords: migraine; Migrainea; Preventive pharmacological treatment; plasma inflammatory biomarkers

Sumário

1.	INTRODUÇÃO E REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA	11
2.	JUSTIFICATIVA	33
3.	OBJETIVOS.....	36
3.1	Objetivo geral	37
3.2	Objetivos específicos.....	37
4.	MÉTODO	38
4.1	Protocolo e registro	38
4.2	Estrutura PICO da Revisão.....	38
4.3	CrITÉrios de elegibilidade.....	39
4.4	Desfechos de Interesse	42
4.5	Fontes de Informação e EstratÉgia de Busca.....	42
4.6	Seleção de estudos e avaliação de qualidade	44
4.7	Extração dos dados	45
4.8	Avaliação da qualidade metodológica	45
4.9	SÍntese dos dados e análise estatística	46
.....	48
5.	RESULTADOS	48
5.1	Resultados dos Estudos Individuais:	52
5.2	Efeito Combinado:.....	53
5.3	Heterogeneidade:.....	53
6.	Discussão.....	54
6.1	Discussão dos estudos:	54
6.1.1	Dahrri et al (2018).....	54
6.1.2	Matin et al (2022)	61
6.2	Discussão da meta-análise:.....	65
7.	CONCLUSÃO	69
8.	FINANCIAMENTO.....	70
	REFENCIAS	71
	APÊNDICE A- EstratÉgia de busca- Base de dados (Embase)	91
	APÊNDICE B- EstratÉgia de busca- Base de dados (Pubmed).....	92
	APÊNDICE C- Cálculos dos resultados da meta-análise	93

1. INTRODUÇÃO E REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA

Migrânea é uma doença neurológica crônica e paroxística, caracterizada por crises multifásicas constituídas por cefaleia e uma gama de alterações neurológicas, afetivas e autonômicas. Esses ataques são intercalados por uma fase interictal que pode incluir desregulação na modulação sensorial, manifestações neuropsiquiátricas, disfunção cognitiva e disautonomia (Ashina et al., 2021; Goadsby et al., 2017). Seu marco clínico compreende cefaleias recorrentes com duração entre 4 e 72 horas, localização unilateral, caráter pulsátil, intensidade grave, acompanhadas de náuseas, vômitos, fotofobia, fonobia e agravamento com atividades físicas habituais (Ashina et al., 2021; Charles, 2022; Olesen et al., 2018). Embora represente um distúrbio neurológico complexo, a migrânea ainda costuma ser encarada, tanto por leigos quanto por profissionais de saúde, apenas como uma cefaleia estereotipada ou como uma síndrome episódica limitada à dor, o que contribui significativamente para sua subvalorização clínica (Goadsby et al., 2017).

O pródromo constitui a primeira fase de uma crise migranosa e corresponde a um conjunto de manifestações não dolorosas, de natureza psicológica, neurológica e/ou autonômica, que podem anteceder em até 48 horas a fase de cefaleia (Laurell et al., 2016; Maniyar et al., 2015). Trata-se da manifestação clínica da disfunção paroxística de regiões corticais e subcorticais, envolvendo principalmente redes centradas no hipotálamo e no tronco encefálico. Entre os sintomas mais comuns destacam-se fadiga, bocejos repetitivos, alterações de humor como irritabilidade, disforia ou tristeza, dificuldade de concentração, rigidez cervical, além de desejos alimentares específicos e sintomas gastrointestinais como constipação, diarreia ou náusea (Laurell et al., 2016; Maniyar et al., 2015; Olesen et al., 2018). As manifestações prodrômicas podem comprometer significativamente as atividades da vida diária e frequentemente persistem ao longo da fase de cefaleia, sobretudo fadiga, alterações de humor, dificuldade de concentração e cervicália (Charles, 2022; Goadsby et al., 2017; Maniyar et al., 2015).

A aura é definida como um conjunto de alterações neurológicas focais totalmente reversíveis, que têm como características-chave o alastramento gradual em detrimento do início súbito, a presença concomitante de sintomas positivos e negativos e duração entre 5 e 60 minutos. Consiste na fase que, geralmente, sucede o pródromo e precede a cefaleia (Olesen et al., 2018). Estima-se que 25% a 30% dos pacientes com migrânea apresentem aura, embora ela não necessariamente ocorra em um mesmo indivíduo em todas as crises

(Goadsby et al., 2017; Olesen et al., 2018). Apresenta-se, na maioria das ocasiões, como sintomas visuais isolados, podendo também englobar alterações somatossensitivas, de fala e/ou linguagem, constituindo a aura típica. Mais raramente, podem ocorrer sinais e/ou sintomas de disfunção do tronco encefálico, manifestações retinianas ou fraqueza muscular (Olesen et al., 2018). A aura tem como correspondente fisiopatológico a depressão alastrante cortical (CSD), caracterizada por uma onda com autopropagação de despolarização de neurônios e células da glia do córtex cerebral, com velocidade média de aproximadamente 2-6 mm/min, descoberta por Aristides Leão e descrita em 1944 (Leão, 1944; Goadsby et al., 2017; Charles, 2022).

A fase de cefaleia, marco clínico da migrânea, costuma apresentar um padrão tanto mais clássico quanto mais intensa for a dor de cabeça (Olesen et al., 2018; Ashina et al., 2021). Cefaleia ou dor de cabeça correspondem a qualquer processo algico localizado acima da linha orbitomeatal e/ou da linha nucal superior (Olesen et al., 2018). De forma geral, há importante heterogeneidade nas características semiológicas, tanto intra quanto interindividualmente e, assim como o pródromo, as cefaleias não são tão estereotipadas, ao contrário da aura (Olesen et al., 2018). Em consequência disso, é comum que pacientes ou mesmo profissionais de saúde atribuam as dores mais leves, não tão típicas, a outras condições patológicas ou a um desfecho fisiológico resultante de mudanças de rotina, como jejum prolongado ou privação de sono (Ashina et al., 2021). Conforme já citado, a cefaleia migranosa clássica tem localização unilateral, caráter pulsátil, intensidade grave e é acompanhada de náuseas, vômitos, fotofobia, fonobia e agravamento com atividades físicas habituais (Charles, 2022; Olesen et al., 2018). Em termos fisiopatológicos, resulta da ativação do sistema trigeminovascular, em decorrência das alterações encefálicas que ocorrem no pródromo (Ashina et al., 2021; Goadsby et al., 2017).

O pós-dromo é a quarta e última etapa de um ataque migranoso. Assemelha-se a uma “ressaca” e envolve sintomas como fadiga, cervicalgia, dificuldade de concentração e alodinia, que podem se estender por até 48 horas. Fisiopatologicamente, reflete a continuidade das disfunções paroxísticas de redes neurais que emergem no pródromo e na fase de cefaleia, envolvendo principalmente o hipotálamo, o tronco encefálico, o córtex cerebral e o sistema trigeminovascular. Neuroimagem funcional sugere que, mesmo após o alívio da dor, persiste uma conectividade funcional anômala em núcleos hipotalâmicos, regiões corticais, do tronco encefálico e da via trigeminal. Além disso, hipotetiza-se que a alta demanda metabólica cerebral durante o ataque possa gerar uma

exaustão transitória, prolongando manifestações constitucionais e cognitivas. Dessa forma, o pós-dromo pode ser entendido como uma fase de resolução lenta de processos celulares, metabólicos e autonômicos deflagrados anteriormente (Charles, 2022; Goadsby et al., 2017; Kelman, 2006; Olesen et al., 2018).

A migrânea é considerada, pela Classificação Internacional das Cefaleias, 3ª edição (ICHD-3), uma cefaleia primária, isto é, os episódios de dor de cabeça não são manifestações secundárias de uma condição patológica estrutural detectável. O diagnóstico é eminentemente clínico, sem biomarcadores, e se assenta no acoplamento das características semiológicas obtidas na anamnese ao conjunto de critérios diagnósticos referentes às dores de cabeça para migrânea sem aura ou referentes à aura para migrânea com aura, de acordo com o ICHD-3. Assim, em termos semiológicos, a migrânea é dividida em com ou sem aura (Olesen et al., 2018).

Outra classificação, proposta pela ICHD-3, fundamenta-se na frequência de dias com cefaleia por mês, sendo definida como episódica quando as cefaleias estão presentes em menos de 15 dias mensais e como crônica quando ocorrem em 15 dias ou mais por mês, por um período superior a três meses (Olesen et al., 2018). O marco de 15 dias por mês como critério para diferenciar clinicamente a migrânea episódica da forma crônica é reconhecidamente arbitrário. Apesar disso, essa divisão viabilizou a definição de subgrupos que diferem de forma significativa quanto à prevalência, perfil sintomatológico, grau de comprometimento funcional, custos diretos e indiretos, padrões de uso de serviços de saúde, presença de comorbidades e estratégias terapêuticas (Katsarava et al., 2012). A migrânea crônica, por exemplo, apresenta taxas mais elevadas de comorbidades psiquiátricas em comparação à forma episódica (Buse et al., 2013). Episódios depressivos maiores foram identificados em 30,2% a 41,2% dos pacientes com migrânea crônica e em 17,2% a 25,6% daqueles com a forma episódica, de acordo com os achados de um dos seus maiores estudos de prevalência, o American Migraine Prevalence and Prevention Study (AMPP) (Buse et al., 2010). No International Burden of Migraine Study (IBMS), observou-se depressão moderada a grave em 47% dos pacientes com migrânea crônica, contrastando com 25,1% no subtipo episódico (Blumenfeld et al., 2011). Esses mesmos autores também relataram níveis mais altos de ansiedade patológica na migrânea crônica: 30,2% versus 18,8% no AMPP e 47% contra 25,1% no IBMS (Blumenfeld et al., 2011; Buse et al., 2010).

Epidemiologicamente, a migrânea é a segunda principal causa de anos vividos com incapacidade, tornando-se a condição mais incapacitante na faixa etária de de 15 a

49 anos, que corresponde à população economicamente ativa (Ashina et al., 2021, GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators, 2020). A prevalência global anual ajustada para idade é estimada em cerca de 15%, sendo aproximadamente três vezes mais comum em mulheres do que em homens (Ashina et al., 2021; Stovner et al., 2022). O pico de prevalência ocorre entre os 30 e 39 anos, período em que a taxa de mulheres acometidas pode chegar a 30%, contrastando com cerca de 10% dos homens (Stovner et al., 2022).

No Brasil, projeta-se que 30 a 40 milhões de pessoas convivam com essa condição, o que se traduz em expressivo impacto funcional e socioeconômico. Nos Estados Unidos, os custos diretos e indiretos associados à migrânea ultrapassam US\$ 78 bilhões por ano, sendo o absenteísmo e o presenteísmo no trabalho (custos indiretos) fatores preponderantes para esse ônus (Ashina et al., 2021; Buse et al., 2020). Além do impacto econômico, destaca-se o comprometimento substancial primário da qualidade de vida, com repercussões nos âmbitos familiar, social e profissional, agravado pela forte associação com comorbidades psiquiátricas, como transtorno depressivo maior e transtorno de ansiedade generalizada (Ashina et al., 2021). A migrânea crônica, que corresponde a aproximadamente 8% a 10% dos migranosos e afeta cerca de 2% da população geral, é reconhecida como a forma mais incapacitante da doença (Buse et al., 2020)

Complicações clínicas agudas podem ocorrer durante uma crise migranosa. Entre elas, destaca-se como a mais comum o estado migranoso, caracterizado por um episódio de cefaleia debilitante, com duração superior a 72 horas. Outra complicação conhecida é a aura persistente sem infarto, definida como a presença contínua de sintomas ou sinais de aura por mais de sete dias, sem evidência de infarto encefálico em exames de neuroimagem. Trata-se de uma situação rara, mas considerada uma emergência neurológica pela ICHD-3. O infarto migranoso representa um desfecho adverso vascular agudo, caracterizada por necrose isquêmica em território cortical, topograficamente compatível com o tipo de aura e sem outra etiologia identificada. Por fim, é descrita a crise epiléptica desencadeada por aura migranosa, que ocorre durante ou uma hora após a aura (Goadsby et al., 2021; Olesen et al., 2018).

Além das complicações agudas, a migrânea associa-se a consequências crônicas de relevância clínica. Diversas revisões sistemáticas e metanálises demonstraram que pacientes com migrânea, especialmente aqueles que apresentam aura, possuem risco aumentado de acidente vascular cerebral isquêmico. O risco relativo varia entre 1,3 e 1,6 quando comparado à população geral (Sacco et al., 2015; Spector et al., 2010).

Similarmente, o risco de infarto agudo do miocárdio também se mostra elevado nesses pacientes, particularmente em mulheres jovens, com hazard ratio estimado entre 1,3 e 1,4 (Winsvold et al., 2018; Mahmoud et al., 2023). Outra preocupação crescente refere-se à deterioração cognitiva com desenvolvimento de transtorno neurocognitivo maior. Estudos longitudinais e metanálises recentes apontam um risco 1,3 a 1,5 vezes aumentado de demência, incluindo tanto a doença de Alzheimer quanto a demência vascular, entre indivíduos com migrânea crônica (Pham et al., 2022; Shi et al., 2021). Por fim, evidencia-se ainda uma associação entre migrânea e outras complicações vasculares, como fibrilação atrial e tromboembolismo venoso, além da presença mais frequente de lesões de substância branca cerebrais silenciosas, estas associadas a maior risco de declínio cognitivo e eventos vasculares subsequentes (Hamedani et al., 2013; Kruit et al., 2004; Mahmoud et al., 2023).

Considerando a amplitude e a complexidade do tema, bem como a necessidade de manter um encadeamento lógico entre o contexto clínico-epidemiológico e os fundamentos fisiopatológicos e biomoleculares, optou-se por apresentar a introdução e a revisão narrativa de literatura de forma integrada neste capítulo. Essa estratégia, recomendada em abordagens que buscam transição fluida entre a contextualização inicial e o aprofundamento teórico, mostra-se particularmente útil quando há necessidade de contextualização imediata antes da descrição metodológica, redução de redundâncias entre seções, apresentação contínua dos conceitos-chave indispensáveis à compreensão dos objetivos, fortalecimento do vínculo argumentativo entre a relevância clínica e a fundamentação teórica, além da facilitação na identificação de lacunas e hipóteses de pesquisa de maneira orgânica ao longo do texto (Creswell & Creswell, 2018; Lakatos & Marconi, 2021). No contexto de revisões sistemáticas e meta-análises, o Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions reconhece que a introdução pode, em um único bloco, apresentar tanto o panorama do problema quanto o estado atual da evidência, evitando uma segmentação excessiva que prejudique a clareza e a continuidade da narrativa (Higgins et al., 2022). Embora tal recomendação seja usualmente aplicada de forma mais sintética em artigos científicos, nesta dissertação a integração foi expandida para permitir aprofundamento compatível com a extensão e a exigência analítica de um trabalho acadêmico, sem prejuízo à clareza e à linearidade argumentativa.

A migrânea é o resultado de uma interação etiopatogênica complexa entre fatores de risco genéticos, epigenéticos e ambientais. Estima-se que a herdabilidade da doença varie entre 40% e 70%. Estudos de famílias, de gêmeos e de segregação genética

sustentam essa estimativa, indicando uma contribuição genética significativa, de caráter poligênico e multifatorial, com genes de susceptibilidade ainda em investigação (Gormley et al., 2016; Sutherland & Griffiths, 2017). Além dos fatores genéticos, mecanismos epigenéticos e ambientais modulam a expressão de genes de susceptibilidade e influenciam circuitos corticais e subcorticais quanto ao limiar de ativação neuronal. Tais interações favorecem um estado de hiperexcitabilidade neuronal, hiperresponsividade cortical e instabilidade hipotalâmica, constituindo o substrato da fisiopatologia da migrânea. (Charles, 2022; Goadsby et al., 2017).

No cérebro migranoso, a instabilidade hipotalâmica desempenha papel central na fisiopatologia das crises, destacando-se por três características fundamentais: menor robustez ritmogênica, menor capacidade homeostática e resposta alostática aberrante (Charles, 2022; Goadsby & Holland, 2017).

A migrânea tem sido progressivamente compreendida como uma condição caracterizada por instabilidade neurobiológica nos sistemas centrais de controle ritmogênico e homeostático, com especial destaque para núcleos hipotalâmicos que regulam ritmos biológicos, comportamento autonômico, neuroendócrino e nocicepção. Evidências oriundas de estudos de neuroimagem funcional, achados genéticos e perfis neuroendócrinos indicam que, no cérebro migranoso, há uma disfunção coordenada de múltiplos núcleos hipotalâmicos, o que culmina em menor robustez ritmogênica, ou seja, menor capacidade de geração, sincronização e manutenção de ritmos fisiológicos circadianos e ultradianos estáveis, e menor capacidade homeostática, expressa como falência adaptativa frente a pequenas oscilações internas e ambientais (Burstein et al., 2015; Goadsby et al., 2017; Maleki et al., 2012).

Núcleos como o núcleo supraquiasmático (SCN), núcleo paraventricular (PVN), núcleo dorsomedial (DMH), região tuberomamilar (TMN), entre outros, apresentam oscilações espontâneas com amplitudes aumentadas e elevado ruído basal, levando a uma maior vulnerabilidade a pequenas flutuações internas, como microdespertares noturnos e leves variações hormonais e metabólicas, bem como a estímulos ambientais sutis, como mudanças no padrão de luz e horário de alimentação (Charles, 2022; Schulte & May, 2016).

O núcleo supraquiasmático (SCN), marcapasso circadiano central, exerce papel essencial na orquestração dos ritmos de sono-vigília, temperatura, secreção hormonal, sede e ingestão alimentar. Estudos demonstram que pacientes migranosos apresentam disfunção da conectividade funcional entre o SCN e outras regiões hipotalâmicas e

talâmicas, contribuindo para descompasso cronobiológico e a flutuação da excitabilidade cortical, o que favorece a ritmicidade das crises (Goadsby et al., 2017). O núcleo dorsomedial do hipotálamo (DMH), que integra sinais circadianos do SCN, coordena respostas de vigília, estresse, comportamento alimentar, função autonômica e termorregulação. Sua ativação dessincronizada tem sido implicada na hiperatividade autonômica e descompasso circadiano observados na migrânea (Akerman et al., 2011; Peroutka, 2004).

O núcleo tuberomamilar (TMN), principal fonte de neurônios histaminérgicos do prosencéfalo, também recebe aferências do SCN e participa da manutenção da vigília, do estado de alerta e da modulação da dor. A hiperatividade do TMN pode explicar manifestações como hipervigilância interictal, insônia e responsividade nociceptiva exacerbada (Burstein et al., 2015).

Por sua vez, a área pré-óptica medial (MPO), envolvida na regulação do sono REM, sede e temperatura, apresenta conectividade reduzida com o tálamo e outras regiões hipotalâmicas em pacientes migranosos, contribuindo para distúrbios de sono, termorregulação deficiente e alteração do comportamento de ingestão hídrica (Maleki et al., 2012). O núcleo paraventricular (PVN), centro integrador da resposta neuroendócrina ao estresse, comanda a liberação do hormônio liberador de corticotropina (CRH), ativando o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA). Na migrânea, sua ativação crônica ou desregulada contribui para respostas alostáticas exageradas, com liberação persistente de CRH e ativação simpática, culminando em exaustão homeodinâmica, hipercortisolemia interictal e maior vulnerabilidade a estímulos estressores (Herman et al., 2003; Ulrich-Lai & Herman, 2009).

O núcleo arqueado (ARC) modula a atividade do PVN e de outros núcleos através de sinais metabólicos periféricos como leptina, insulina e grelina. Sua disfunção está associada a comportamentos alimentares alterados, fadiga, e desregulação hormonal em migranosos (Morton et al., 2006; Schwartz et al., 2000). A área hipotalâmica posterior (PH), envolvida na integração autonômica e na modulação de projeções descendentes nociceptivas, possui conexões com o tronco cerebral e pode participar da facilitação das vias trigeminais descendentes, contribuindo para o estado de sensibilização e dor contínua (Burstein et al., 2015). Finalmente, o subnúcleo A11, principal origem da inervação dopaminérgica descendente para a medula espinhal e o núcleo trigeminal caudal, mostra-se funcionalmente comprometido em modelos animais de migrânea, com perda da inibição dopaminérgica sobre a transmissão nociceptiva, favorecendo a facilitação

trigeminal e a manutenção da dor (Akerman et al., 2011).

A menor capacidade homeostática implica que a rede hipotalâmica apresenta uma faixa estreita de tolerância às variações fisiológicas internas. Em indivíduos não migranosos, pequenas alterações são compensadas por ajustes homeostáticos locais, discretos e energeticamente eficientes, preservando a estabilidade do sistema sem necessidade de resposta global. No entanto, no cérebro migranoso, essas pequenas variações ultrapassam facilmente o limiar homeostático, obrigando o hipotálamo a entrar em um estado de resposta adaptativa ampliada, conhecida como resposta alostática. Essa resposta envolve o deslocamento ativo de pontes de ajustes fisiológicos (set-points) para tentar manter a estabilidade funcional diante das alterações percebidas (Goadsby & Holland, 2017; Schulte & May, 2016). O núcleo paraventricular do hipotálamo (PVN) constitui o principal centro eferente dessa resposta, atuando como interface entre a integração sensorio-interoceptiva e os sistemas autonômico e neuroendócrino (Herman et al., 2005; Ulrich-Lai & Herman, 2009). No eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), o PVN projeta neurônios parvocelulares para a eminência mediana, liberando hormônio liberador de corticotropina (CRH) e vasopressina (AVP), que estimulam a secreção de adrenocorticotrofina (ACTH) pela hipófise anterior e, subsequentemente, a liberação de cortisol pelas adrenais, promovendo adaptação metabólica, cardiovascular e imune ao estresse (Herman et al., 2005; McEwen & Gianaros, 2011).

Em paralelo, fibras descendentes do PVN, núcleo dorsomedial (DMH), núcleo posterior (PH) e núcleo arqueado (ARC) se projetam para regiões do tronco encefálico como o núcleo do trato solitário (NTS) e a medula rostral ventrolateral (RVLM), regulando o tônus autonômico simpático-parassimpático, com impacto sobre pressão arterial, frequência cardíaca, motilidade gastrointestinal e termorregulação, parâmetros frequentemente alterados em pacientes com migrânea (Swanson, 2000; Ulrich-Lai & Herman, 2009). Além disso, os neurônios magnocelulares do PVN e do núcleo supraóptico (SON) projetam-se para a neuro-hipófise, promovendo a liberação sistêmica de vasopressina, que regula o balanço hídrico, e de oxitocina, que modula o comportamento social, emocional e a analgesia endógena (Swanson, 2000).

Essa complexa rede eferente, ao perder estabilidade funcional, como ocorre em cérebros com menor robustez ritmogênica, capacidade homeostática reduzida e respostas alostáticas aberrantes, contribui para a facilitação da nocicepção trigeminovascular e para a manifestação clínica da migrânea (Goadsby & Holland, 2017; Vecchia & Pietrobon, 2012).

A facilitação das vias descendentes nociceptivas trigeminais na migrânea pode ser compreendida como uma consequência funcional da resposta alostática aberrante que compromete os mecanismos centrais de modulação da dor. Especificamente, o núcleo rostral ventromedial da medula (RVM), estrutura pontomedular que integra o sistema modulador descendente da dor, desempenha papel crucial na regulação do fluxo nociceptivo proveniente do complexo trigeminocervical. O RVM exerce ação bifásica sobre os neurônios de segunda ordem localizados no núcleo trigeminal caudal (NTC), modulando sua excitabilidade via projeções glutamatérgicas, serotoninérgicas e opioidérgicas. Esta modulação é mediada por dois subtipos neuronais funcionais: as chamados *ON-cells*, que promovem facilitação nociceptiva, e as *OFF-cells*, que a inibem (Fields, 2004; Heinricher et al., 2009).

Sob condições homeodinâmicas estáveis, o RVM encontra-se sob o controle top-down de estruturas superiores como o hipotálamo (especialmente PVN, DMH e A11), a substância cinzenta periaquedutal (PAG), a amígdala central e o córtex cingulado anterior, as quais modulam o balanço entre facilitação e inibição com base em contextos ambientais e internos (Akerman et al., 2011; Maleki et al., 2012). No entanto, no cérebro migranoso, a instabilidade funcional crônica dos núcleos hipotalâmicos, particularmente o PVN, DMH, TMN, área pré-óptica medial e ARC, resulta em uma resposta alostática inadequadamente calibrada, caracterizada por hiperatividade autonômica, disfunção neuroendócrina e viés pro-nociceptivo, com ativação persistente de vias de estresse (Burstein et al., 2015; Maleki et al., 2012).

Essa resposta alostática aberrante desloca o eixo PAG–RVM, promovendo uma predominância funcional das *ON-cells* no RVM, que potencializa a transmissão nociceptiva descendente ao reduzir o limiar de ativação dos neurônios de segunda ordem no NTC, aumentar a frequência de disparos espontâneos e amplificar as respostas aos estímulos trigeminovasculares (Heinricher et al., 2009; Nosedá et al., 2010). A facilitação descendente não apenas amplifica a percepção de dor associada à ativação meníngea, mas também sustenta a alodinia cutânea central, mesmo em períodos interictais, ao manter os circuitos trigeminais em estado de pré-ativação por sensibilização central (Burstein et al., 2015). Neuroquimicamente, essa desinibição é mediada por aumento da liberação de serotonina (5-HT), glutamato e dinorfina nos terminais do RVM sobre o NTC, além de redução da inibição opioide endógena, resultado da dessensibilização dos receptores μ -opioides no circuito PAG–RVM (Fields, 2004; Maleki et al., 2012).

Adicionalmente, a literatura recente propõe que a migrânea pode ser entendida

como uma falha ou “reset” alostático diante de erros persistentes de predição interoceptiva. A predição interoceptiva refere-se à capacidade do cérebro de antecipar estados fisiológicos internos. O cérebro migranoso produz muitas respostas alostáticas menores, em contextos em que um cérebro saudável manteria o equilíbrio com mecanismos homeostáticos simples. Essas respostas mal-sucedidas ou exageradas acumulam erro preditivo e, ao cruzar um limiar crítico de instabilidade, deflagram um reset alostático, manifestando-se como crise migranosa. A dor e os sintomas autonômicos seriam, portanto, expressão clínica de uma tentativa extrema do cérebro migranoso em restaurar uma nova estabilidade interna (Seth & Friston, 2016). Contudo, a crise migranosa só se concretiza clinicamente como dor quando o sinal trigeminovascular amplificado é integrado e exacerbado por um córtex cerebral hiperresponsivo (Charles, 2022; Goadsby et al., 2017).

No cérebro migranoso há uma disfunção complexa da responsividade cortical, cujos mecanismos fisiopatológicos variam conforme o subtipo clínico. Na migrânea comum, isto é, poligênica, especialmente nos períodos interictais, há evidências robustas apontando para uma falha funcional da inibição intracortical, predominantemente mediada por interneurônios GABAérgicos positivos para parvalbumina (PV+), os quais desempenham papel essencial no controle da excitabilidade neuronal por meio da inibição perissomática de neurônios piramidais nos córtices sensoriais primário, secundário e em áreas associativas multimodais (Coppola et al., 2007; Dehghani et al., 2016; Vecchia & Pietrobon, 2012).

A disfunção desses interneurônios GABAérgicos leva a um desequilíbrio entre excitação e inibição cortical, resultando em uma hiperexcitabilidade neuronal emergente, isto é, não decorrente de anormalidades intrínsecas dos neurônios excitatórios, mas sim da perda do controle inibitório dinâmico (Antal et al., 2005; Coppola et al., 2013). Isso se manifesta clinicamente por uma resposta cortical aumentada a estímulos sensoriais repetitivos, mesmo de baixa intensidade, fenômeno que pode ser objetivamente detectado por meio de potenciais evocados visuais, auditivos e somatossensitivos, que demonstram déficit de habituação, um dos marcadores funcionais mais consistentes do cérebro migranoso (Coppola et al., 2007; Schoenen et al., 2003).

Entretanto, essa não é a única via possível para a geração de hiperexcitabilidade cortical. Evidências oriundas de modelos genéticos de migrânea hemiplégica familiar (FHM), especialmente os tipos 1 e 3, indicam um mecanismo primário distinto. Nesses subtipos raros, mutações de ganho de função em canais de cálcio tipo P/Q (CaV2.1) ou

em canais de sódio NaV1.1 levam a aumento da liberação de glutamato e amplificação da transmissão excitatória, com facilitação da propagação da depressão cortical alastrante (Marchionni et al., 2022; Tottene et al., 2009). Importante notar que, nesses modelos, a transmissão GABAérgica está frequentemente preservada ou até aumentada, como resposta compensatória (Tottene et al., 2019). No caso da FHM3, a mutação no canal NaV1.1 leva à hiperatividade dos interneurônios GABAérgicos. Paradoxalmente, essa atividade exacerbada resulta em acúmulo de potássio extracelular, decorrente da saída excessiva de K^+ durante a intensa atividade neuronal, o que despolariza os neurônios adjacentes e facilita a deflagração da CSD, ou seja, mesmo uma inibição hiperfuncionante pode gerar um efeito pró-excitatório indireto nesse contexto específico (Chever et al., 2021; Lemaire et al., 2021). Além disso, estudos em humanos utilizando espectroscopia de ressonância magnética evidenciam aumento dos níveis de glutamato cortical interictalmente em pacientes com migrânea, o que reforça a hipótese de que a hiperexcitabilidade glutamatérgica possa também estar presente, ainda que não exclusivamente, na migrânea comum (Zielman et al., 2017).

Portanto, a hiperexcitabilidade cortical na migrânea deve ser entendida como um fenômeno heterogêneo. Na migrânea poligênica, os dados atuais sustentam predominantemente um modelo funcional, em que a falha da inibição intracortical é o mecanismo central, responsável por uma cascata de disfunções: déficit de habituação, hipersincronização cortical e corticotalâmica, ampliação de campos receptivos, aumento do ruído e redução da entropia cortical, com menor capacidade adaptativa frente a estímulos internos e externos. (Coppola et al., 2007; de Tommaso et al., 2014; Vecchia & Pietrobon, 2012). Já nas formas monogênicas da doença, como a FHM, o mecanismo principal é estrutural e reside no aumento primário da transmissão glutamatérgica, com papel inibitório frequentemente preservado ou até hiperfuncional (Marchionni et al., 2022; Tottene et al., 2009; Tottene et al., 2019).

Esses mecanismos, embora distintos, convergem clinicamente para geração de um estado de sensibilidade anormal e persistentemente aumentada a estímulos externos e internos, ao nível fisiológico e psicológico, além de vulnerabilidade à propagação de eventos alastrantes (CSD), constituindo uma das bases fisiopatológicas para a compreensão da migrânea (Chever et al., 2021; Lemaire et al., 2021; Zielman et al., 2017). Nessa doença, esse processo cortical envolve principalmente a área somatossentiva e os córtices sensoriais primários e secundários, além do córtex cingulado anterior e insular, que transformam o sinal periférico facilitado em uma

experiência dolorosa clinicamente manifesta (Charles, 2022; Goadsby et al., 2017).

Portanto, a crise migranosa emerge como resultado da interação dinâmica e complexa entre uma rede hipotalâmica instável (com menor robustez ritmogênica e menor capacidade homeostática), uma resposta alostática exagerada, uma facilitação descendente das vias nociceptivas trigeminais e uma amplificação cortical hiperresponsiva. Essa interação determina a migrânea como um estado cerebral distribuído e emergente, caracterizado por vulnerabilidade funcional e sensibilidade aumentada a pequenas variações fisiológicas internas e externas (Charles, 2022; Goadsby & Holland, 2017).

A facilitação descendente do TNC é crucial para a ativação do sistema trigeminovascular, constituído por plexos nervosos perivasculares envolvendo os principais vasos da dura-máter (seio sagital superior, seios transversos, seio reto e artéria meníngea média), oriundos de fibras nociceptivas periféricas do nervo trigêmeo, predominantemente do ramo oftálmico (V1) (Goadsby & Holland, 2017). Essas fibras, compostas principalmente por terminações do tipo C e A δ , detectam alterações mecânicas e químicas no leito vascular meníngeo, funcionando como via anatômica principal para condução do sinal nociceptivo na migrânea (Charles, 2022; Goadsby & Holland, 2017).

Com a redução da modulação inibitória, os aferentes provenientes das meninges, especialmente de estruturas vasculares durais, deflagram, por mecanismos ainda desconhecidos, a liberação periférica de peptídeos neuroinflamatórios, incluindo o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), o peptídeo ativador da adenilato ciclase hipofisária (PACAP-38), substância P, neurocinina A, peptídeo intestinal vasoativo (VIP) e óxido nítrico (NO), o que caracteriza a ativação do sistema trigeminovascular (Charles, 2022; Goadsby & Holland, 2017). Esses mediadores promovem vasodilatação, extravasamento plasmático e sensibilização de receptores perivasculares, resultando em inflamação neurogênica da dura-máter. Entre eles, destaca-se o CGRP, por sua estabelecida relevância fisiopatológica e terapêutica (Goadsby & Holland, 2017).

O CGRP é um neuropeptídeo de 37 aminoácidos, derivado do *splicing alternativo* do gene CALCA, localizado no braço curto do cromossomo 11 (Russell et al., 2014). Evidências clínicas pioneiras de sua participação vieram de Goadsby et al. (1990), que observaram níveis elevados de CGRP no sangue da veia jugular externa de pacientes durante crises migranosas espontâneas, mas não em controles. Em estudo subsequente, o mesmo grupo demonstrou que o tratamento da crise com sumatriptano não apenas reduzia

a intensidade da dor, mas também normalizava os níveis de CGRP (Goadsby et al., 1993), reforçando a ideia de que a modulação do sistema trigeminovascular inibe sua liberação. Por fim, Lassen et al. (2002) mostraram que a infusão exógena de CGRP em migrânicos podia desencadear cefaleias migrânicas típicas, evidenciando sua relação causal com a crise. Esse conjunto de achados consolidou o CGRP como mediador central da cascata migrânica, pavimentando o caminho para o desenvolvimento de terapias específicas dirigidas ao bloqueio de sua sinalização (Edvinsson et al., 2019).

A ativação do sistema trigeminovascular reduz o limiar de disparo das fibras trigeminais, intensifica a transmissão nociceptiva no gânglio trigeminal, sensibiliza neurónios de segunda ordem no TNC e potencializa a integração cortical do sinal, mantendo o ciclo de dor característico da migrânea e fechando o modelo funcional que conecta hipotálamo, tronco encefálico, córtex cerebral e inflamação neurogênica (Charles, 2022; Goadsby & Holland, 2017).

Inflamação é uma resposta do sistema imune a uma agressão contra tecidos vascularizados. Caracteriza-se pela liberação de mediadores químicos que promovem recrutamento e ativação celular, além de alterações vasculares, resultando em migração de células e extravasamento de fluido do sangue para o interstício (Abbas et al., 2021; Kumar et al., 2020). Esses processos podem conter o agente agressor, deflagrar hemostasia, remover detritos celulares e reparar o tecido lesado, restaurando a homeostase (Nathan & Ding, 2010).

As citocinas são os mediadores químicos que constituem o eixo central da regulação da resposta inflamatória, exercendo controle coordenado sobre os eventos celulares e vasculares que caracterizam a inflamação aguda e crônica (Abbas et al., 2021; Kumar et al., 2020).

Citocinas são proteínas ou glicoproteínas de baixo peso molecular, geralmente entre 8 e 30 kDa, produzidas principalmente por células do sistema imunológico inato, como macrófagos, neutrófilos, mastócitos e células dendríticas, mas também por células do sistema imune adaptativo, como linfócitos T e B, e por células não imunes, incluindo células endoteliais, epiteliais e fibroblastos (Lin et al., 2025; Scheller et al., 2021; Turner et al., 2021). Atuam em concentrações nanomolares, exercendo efeitos biológicos significativos devido à sua alta afinidade por receptores específicos de membrana, cuja ativação desencadeia cascatas complexas de sinalização intracelular, como as vias JAK-STAT, MAPK e NF- κ B (Lin et al., 2025; Scheller et al., 2021). Predominantemente exercem ação autócrina e parácrina, mediando a comunicação local entre células do

microambiente inflamatório, mas podem também atuar de forma endócrina em contextos sistêmicos, como na sepse ou em tempestades de citocinas (Scheller et al., 2021; Turner et al., 2021).

Essas moléculas têm ações pleiotrópicas, isto é, são capazes de induzir múltiplos efeitos em diferentes tipos celulares, e ações redundantes, uma vez que diferentes citocinas podem promover respostas semelhantes, assegurando robustez funcional ao sistema imune (Lin et al., 2025; Turner et al., 2021). Sua síntese é rápida e rigorosamente regulada, com meia-vida curta e mecanismos de degradação eficientes que limitam efeitos deletérios persistentes (Lin et al., 2025). Assim, as citocinas coordenam todas as fases da resposta inflamatória e imunológica, desde a detecção e contenção de agentes agressores, passando pela ativação, proliferação, diferenciação e migração celular, até a remoção de detritos, estímulo ao reparo tecidual, remodelação da matriz extracelular e restabelecimento da homeostase. Desequilíbrios em sua produção ou sinalização estão diretamente relacionados a condições infecciosas graves, inflamações crônicas, doenças autoimunes e processos neoplásicos, o que as torna alvos estratégicos em diversas abordagens imunomodulatórias contemporâneas (Lin et al., 2025; Scheller et al., 2021; Turner et al., 2021).

Dentre as citocinas pró-inflamatórias, destacam-se o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), a interleucina-1 (IL-1) e a interleucina-6 (IL-6), que atuam de forma sinérgica na ativação endotelial, induzindo a expressão de moléculas de adesão (E-selectina, ICAM-1, VCAM-1) e facilitando a migração leucocitária (Kumar et al., 2020). O TNF- α e a IL-1 também promovem a síntese de quimiocinas, como a interleucina-8 (IL-8/CXCL8), responsável pela quimiotaxia seletiva de neutrófilos (Abbas et al., 2021). A IL-6, por sua vez, é fundamental na resposta sistêmica, regulando a síntese hepática de proteínas de fase aguda, como proteína C reativa (PCR) e fibrinogênio (Nathan & Ding, 2010). No contexto da interação com outros mediadores, as citocinas exercem controle transcricional sobre enzimas como fosfolipase A2 e ciclooxigenase-2 (COX-2), regulando indiretamente a produção de mediadores lipídicos, incluindo prostaglandinas, leucotrienos e tromboxanos (Kumar et al., 2020). Esses lipídeos bioativos são responsáveis por vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular e recrutamento celular. Ademais, TNF- α e IL-1 estimulam a síntese de NO através da indução da sintetase óxido nítrico induzível (iNOS), promovendo vasodilatação sustentada e propriedades antimicrobianas (Nathan & Ding, 2010).

O sistema complemento, embora ativamente regulado por mecanismos

autônomos, possui sua efetividade amplificada pela regulação citocínica da expressão de receptores de complemento nas células endoteliais e leucócitos, otimizando a resposta quimiotática mediada pela proteína C5a do completo (C5a) e os efeitos anafilatóxicos da proteína do complemento C3a (C3a) (Abbas et al., 2021).

A atuação das citocinas não se limita à fase de ativação e amplificação da resposta inflamatória. Citocinas anti-inflamatórias, como interleucina-10 (IL-10) e fator de crescimento transformador beta (TGF- β), atuam na resolução do processo, suprimindo a produção de citocinas pró-inflamatórias, inibindo a ativação de macrófagos e estimulando o reparo tecidual (Nathan & Ding, 2010).

Adicionalmente, a interação dessas substâncias com mediadores derivados de plaquetas, como o fator ativador de plaquetas (PAF), contribui para a regulação da homeostasia local e da permeabilidade vascular, reforçando a participação das citocinas como reguladores centrais da resposta inflamatória (Abbas et al., 2021). Portanto, as citocinas desempenham papel regulador essencial na inflamação, coordenando a ação dos mediadores vasoativos (histamina e serotonina), lipídicos (prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos), proteínas do complemento (C3a, C5a), óxido nítrico, fatores plaquetários e enzimas proteolíticas, garantindo a eficiência da resposta inflamatória e sua resolução apropriada (Abbas et al., 2021; Kumar et al., 2020; Nathan & Ding, 2010).

Mediante a ativação do sistema trigeminovascular na migrânea, os neuropeptídeos liberados pelas terminações aferentes do nervo trigêmeo, especialmente CGRP, PACA-P38, substância P e VIP, desencadeiam uma resposta inflamatória localizada na dura-máter. Esses neuropeptídeos interagem diretamente com o endotélio vascular meníngeo, com células imunes locais, como mastócitos e macrófagos perivascularares, e com células da glia (Goadsby et al., 2017; (Edvinsson et al., 2019)).

A sinalização desses estímulos pró-inflamatórios resulta na ativação de vias intracelulares que culminam na transcrição e liberação de citocinas clássicas da resposta inflamatória, como IL-1 β , TNF- α e IL-6 (Ramachandran, 2018). Esses mediadores são produzidos tanto pelos macrófagos quanto pelas células endoteliais e gliais ativadas (células gliais satélites e micróglia), em resposta à ação dos neuropeptídeos. Trata-se, portanto, de uma resposta neuroimunoendotelial integrada (Edvinsson et al., 2018; Goadsby et al., 2017).

Uma vez liberadas no ambiente perivascular, essas citocinas exercem efeitos amplos sobre o tecido meníngeo. IL-1 β , IL-6 e TNF- α amplificam a resposta inflamatória local, atuando de forma autócrina e parácrina para reforçar a liberação adicional de CGRP

e a síntese de novas citocinas (Edvinsson et al., 2018; Martins-Oliveira et al., 2021; Russell et al., 2014).

Além da perpetuação do processo inflamatório, as citocinas atuam diretamente sobre as terminações nociceptivas trigeminais. IL-1 β e TNF- α modulam canais iônicos específicos dessas fibras, reduzindo seu limiar de ativação e aumentando a frequência de disparos nociceptivos (Goadsby et al., 2017). Ao sensibilizar diretamente as fibras A δ e C, esses mediadores químicos transformam estímulos normalmente subnocivos em geradores de dor, caracterizando o fenômeno de sensibilização periférica (Martins-Oliveira et al., 2021).

Esse conjunto de alterações estabelece um quadro de neuroinflamação sustentada, no qual a dor é mantida pela combinação de inflamação meníngea ativa, recrutamento e ativação contínuo de células do sistema imune e da glia e sensibilização progressiva das terminações trigeminais (Ramachandran, 2018). As citocinas exercem, nesse contexto, um papel duplo: como mediadores inflamatórios clássicos, perpetuando a resposta imune local, e como moduladores diretos da nocicepção, facilitando a condução e amplificação dos sinais de dor (Goadsby et al., 2017; Martins-Oliveira et al., 2021).

Trata-se, portanto, de um eixo neuroimune funcional no qual os neuropeptídeos deflagram o processo, mas as citocinas são responsáveis pela sustentação da inflamação e da dor ao longo da crise migranosa (Edvinsson et al., 2019). Portanto, o conhecimento atual sustenta que as citocinas atuam como elementos reguladores da resposta inflamatória na migrânea, promovendo tanto neuroinflamação localizada quanto repercussões sistêmicas de baixo grau. Essa atividade pró-inflamatória pode contribuir para a cronificação da doença e explicar, ao menos parcialmente, a associação entre migrânea e aumento do risco cardiovascular (Charles, 2022; Musubire et al., 2023).

As evidências vêm se tornando cada vez mais sólidas quanto ao papel das citocinas na fisiopatologia da migrânea, especialmente no contexto da neuroinflamação e da inflamação sistêmica de baixo grau. Nesse cenário, destacam-se publicações recentes como as meta-análises de Geng et al. (2022) e Musubire et al. (2023) e as revisões qualitativas de Thuraiayah et al. (2022) e Yamanaka et al. (2023).

Thuraiayah et al. (2022) incluíram 45 estudos abrangendo diferentes citocinas pró e anti-inflamatórias. Os autores constataram elevação consistente de IL-6 e TNF- α durante a fase interictal, associadas à redução da IL-10, sugerindo um estado pró-inflamatório sustentado. Adicionalmente, foi observada elevação de IL-1 β durante a fase ictal, embora com maior heterogeneidade metodológica entre os estudos incluídos.

Geng et al. (2022) reuniram 10 artigos avaliando biomarcadores inflamatórios periféricos, concentrando-se principalmente em IL-6, TNF- α , IL-1 β e PCR. Os autores identificaram elevações significativas de IL-6, TNF- α e PCR durante a fase interictal, enquanto IL-1 β foi encontrada elevada principalmente na fase ictal. Tais achados foram os mesmos observados pela revisão narrativa de Yamanaka et al. (2023), que englobou 27 pesquisas, e adicionalmente constatou redução de IL-10 forma consistente na fase interictal.

Por fim, Musubire et al. (2023) forneceram a síntese quantitativa mais robusta até o momento por meio de 38 estudos. Os autores demonstraram aumento significativo de IL-6, TNF- α e IL-8 na fase interictal, bem como elevação isolada de IL-1 β durante as crises. Por outro lado, IL-10, TGF- β e interferon-gama não apresentaram alterações estatisticamente relevantes. Não foram realizadas análises diferenciando pacientes com migrânea episódica e crônica.

Em conjunto, as revisões mais recentes sugerem que IL-6 e TNF- α estão elevados de forma sustentada na migrânea, enquanto IL-1 β atua como marcador agudo ictal. A redução persistente de IL-10 reforça o predomínio de um estado pró-inflamatório basal. Embora as discussões sugiram uma relação entre a inflamação sistêmica e a gravidade clínica, nenhuma das revisões apresentou dados quantitativos estratificados que comprovem diferenças estatísticas formais entre pacientes com migrânea episódica e crônica (Geng et al., 2022; Musubire et al., 2023; Thuraiayah et al., 2022; Yamanaka et al., 2023).

Importante destacar que esse mesmo perfil inflamatório é observado em transtornos psiquiátricos frequentemente associados à migrânea. Meta-análises rigorosas indicam que IL-6, TNF- α e PCR estão consistentemente elevados em pacientes em episódio depressivo maior. Haapakoski et al. (2015) e Köhler-Forsberg et al. (2017) demonstraram, respectivamente, que IL-6 e TNF- α apresentam tamanhos de efeito $d = 0,43$ e $d = 0,35$ em indivíduos deprimidos, refletindo elevações estatisticamente significativas em comparação a controles saudáveis. O valor d de Cohen expressa a diferença média padronizada entre grupos: $d = 0,43$ significa que os níveis médios de IL-6 em pacientes deprimidos são 0,43 desvios-padrão superiores aos observados em indivíduos sem depressão (Cohen, 1988). Embora considerado um efeito pequeno a moderado, esse aumento quantitativo discreto reflete um estado inflamatório crônico de baixo grau, fisiopatologicamente relevante, capaz de modular neurotransmissores, circuitos límbicos e respostas neuroendócrinas, contribuindo para a gênese e manutenção

de sintomas afetivos e cognitivos (Haapakoski et al., 2015; Köhler-Forsberg et al., 2017).

Uma das meta-análises mais relevantes sobre a relação entre inflamação sistêmica e transtornos de ansiedade foi conduzida por Costello et al. (2019). Nessa revisão, publicada no *Journal of Affective Disorders*, os autores avaliaram dez estudos envolvendo pacientes diagnosticados com transtorno de ansiedade generalizada (TAG), investigando a concentração plasmática de citocinas pró-inflamatórias. Os resultados revelaram níveis significativamente elevados de IL-6 e fator de necrose tumoral alfa TNF- α em indivíduos ansiosos, quando comparados a controles saudáveis, sugerindo que o TAG está associado a um estado inflamatório sistêmico de baixo grau. De maneira semelhante, Michopoulos et al. (2017) observaram elevações duradouras de IL-6, TNF- α e PCR em transtornos de ansiedade, incluindo transtorno do pânico e transtorno de ansiedade generalizada.

Esses achados sustentam a existência de um fenótipo inflamatório ansioso-depressivo, centrado em citocinas pró-inflamatórias, que compartilha mecanismos fisiopatológicos com a migrânea, particularmente a neuroinflamação. Dessa forma, o eixo inflamatório composto por IL-6, TNF- α e IL-1 β configura um denominador biológico comum entre migrânea, comorbidades psiquiátricas e risco cardiovascular aumentado, que poderia ser minimizado ou extinguido com tratamento adequado (Dantzer et al., 2008; Kurth et al., 2016; Michopoulos et al., 2017; Musubire et al., 2023; Perini et al., 2005; Sacco et al., 2015; Yücel et al., 2020).

Diversos estudos investigaram a possibilidade de que o CGRP esteja elevado de forma sustentada em pacientes com migrânea, isto é, na fase interictal. Ashina et al. (2000) demonstraram níveis plasmáticos interictais significativamente mais altos em migranosos adultos do que em controles saudáveis, sugerindo que a ativação trigeminovascular não se limita às crises. Esse achado foi expandido por Cernuda-Morollón et al. (2013), que identificaram elevação plasmática sustentada de CGRP em pacientes com migrânea crônica em relação a controles e indivíduos com migrânea episódica, propondo inclusive pontos de corte diagnósticos para o subtipo crônico (≈ 43 – 58 pg/mL). Esses achados sustentam a hipótese fisiopatológica de que a liberação persistente de CGRP por terminações nociceptivas do nervo trigêmeo promove inflamação neurogênica meníngea e mantém um estado de sensibilização central, predispondo à cronificação da doença. Assim, esses estudos sugerem que o CGRP plasmático pode refletir um estado interictal alterado na migrânea, apontando para sua utilidade potencial como biomarcador de atividade e de resposta ao tratamento (Ashina

et al., 2000; Cernuda-Morollón et al., 2013; Cernuda-Morollón et al., 2015).

O tratamento da migrânea pode ser dividido em farmacológico e não farmacológico, além de subclassificado em tratamento agudo (sintomático ou abortivo) e tratamento preventivo (profilático ou modificador da doença) (Charles, 2022; Goadsby et al., 2021).

O tratamento agudo tem como objetivo o alívio sintomático das crises, sendo indicado principalmente para a fase de cefaleia ou, em casos excepcionais, para o manejo da aura persistente, definida como aquela com duração superior a sete dias, sem evidência de infarto cerebral em exames de neuroimagem (Charles, 2022; Goadsby et al., 2021; Olesen et al., 2018). Adicionalmente, intervenções agudas podem ser direcionadas para a fase de pródromo, com o intuito de abortar o ataque antes da progressão para a fase de cefaleia. No entanto, essa estratégia é raramente utilizada na prática clínica e pouco estudada na literatura especializada (Charles, 2022; Goadsby et al., 2021).

Já o tratamento preventivo visa reduzir a frequência, a duração e a intensidade das crises, além de aumentar a eficácia dos analgésicos e, dessa forma, reduzir o consumo e a potência dos abortivos utilizados. Outros objetivos incluem minimizar a incapacidade associada, evitar a progressão e complicações da doença e, no caso da migrânea crônica, favorecer a reversão para a forma episódica (Charles, 2022; Goadsby et al., 2021).

O tratamento agudo não farmacológico da migrânea, embora frequentemente negligenciado, representa um componente significativo da abordagem sintomática inicial, especialmente em crises leves a moderadas e como complemento à terapia medicamentosa (Charles, 2022; Goadsby et al., 2021). Recomenda-se que o paciente procure repouso em ambiente escuro, silencioso e com temperatura amena, minimizando a exposição a estímulos sensoriais intensos, como luzes, ruídos e odores fortes (Goadsby et al., 2021). A aplicação de compressas frias pode ser útil, possivelmente atuando por meio da modulação da nocicepção trigeminal (de Miquel et al., 2022; Lillis, 2024). Técnicas de relaxamento muscular, respiração diafragmática e biofeedback, previamente ensinadas, podem ser empregadas para redução do tônus simpático e controle da ansiedade associada à dor. É importante salientar que, embora não substituam o tratamento farmacológico, essas medidas não farmacológicas podem contribuir para a redução da percepção dolorosa e do desconforto geral, especialmente quando iniciadas precocemente e incorporadas a um plano integrado de manejo da crise (American Headache Society, 2021; Charles, 2022; Goadsby et al., 2021; Harpole et al., 2010; Nestoriuc & Martin, 2007)

O tratamento agudo farmacológico da migrânea constitui o eixo central da abordagem sintomática, sendo indicado para o alívio da dor e dos sintomas associados durante a fase de cefaleia. As opções terapêuticas disponíveis são agrupadas em dois grandes grupos: analgésicos não específicos e específicos para dor de cabeça migranosa (Charles, 2022; Goadsby et al., 2021).

Os medicamentos não específicos incluem anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), como ibuprofeno, naproxeno e cetorolaco, bem como analgésicos comuns, como dipirona ou paracetamol. Tais agentes são preferencialmente indicados em crises leves a moderadas, especialmente quando administrados precocemente. O uso de combinações fixas, como cafeína associada a paracetamol e aspirina, pode oferecer benefício adicional em casos selecionados (Goadsby et al., 2021). Os fármacos específicos para migrânea incluem os triptanos, agonistas seletivos dos receptores 5-HT_{1B/1D/1F}, como sumatriptano, eletriptano, rizatriptano, naratriptano, almotriptano, frovatriptano e zolmitriptano. São recomendados como primeira linha para crises de intensidade moderada a grave ou de difícil controle com analgésicos comuns ou AINEs. Mais recentemente, surgiram os gepantes, antagonistas do receptor de CGRP, e os ditanos, agonistas seletivos do receptor 5-HT_{1F}, como opções em pacientes refratários ou com contraindicações aos triptanos (Charles, 2022; Lipton et al., 2023).

Em geral, recomenda-se que a administração do fármaco seja feita o mais precocemente possível, preferencialmente no início da dor, a fim de otimizar a resposta terapêutica. O risco de cronificação com desenvolvimento de cefaleia por uso excessivo de analgésicos deve sempre ser considerado, com orientações para limitar o uso de analgésicos a no máximo 9 ou 14 dias por mês, dependendo da classe empregada (Goadsby et al., 2021).

O tratamento preventivo não farmacológico da migrânea representa um componente essencial da abordagem multidimensional da doença, especialmente como medida preliminar em casos leves ou como coadjuvante em quadros moderados ou graves (Charles, 2022; Goadsby et al., 2021).

Um dos seus pilares é o preenchimento sistemático do diário de cefaleia. Essa ferramenta permite identificar padrões individuais, incluindo possíveis gatilhos alimentares, hormonais, ambientais ou comportamentais, além de monitorar o impacto funcional da doença e guiar intervenções direcionadas (American Headache Society, 2021). A prática regular de atividade física aeróbica, como caminhadas, ciclismo leve ou natação, também demonstra efeito preventivo, provavelmente relacionado à modulação

do tônus autonômico, regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e aumento da liberação de substâncias endógenas como endorfinas. A recomendação habitual envolve sessões de 30 a 40 minutos, três a cinco vezes por semana (Goadsby et al., 2021).

Do ponto de vista alimentar, orienta-se a manutenção de refeições regulares, evitando jejum prolongado. A hidratação adequada é igualmente importante, pois mesmo desidratação leve pode atuar como gatilho migranoso (Charles, 2022). Ademais, o manejo estruturado do estresse, seja por meio de técnicas de relaxamento, mindfulness ou terapia cognitivo-comportamental, contribui para a redução da vulnerabilidade interictal (Nestoriuc & Martin, 2007). Outro aspecto fundamental é a higiene do sono, com a implementação de horários regulares para dormir e acordar, além de ambiente propício ao descanso. Alterações no padrão circadiano são reconhecidas como potenciais precipitantes de crises (American Headache Society, 2021).

Portanto, a combinação dessas medidas comportamentais constitui uma base preventiva não farmacológica sólida, devendo ser incorporada à rotina de todos os pacientes com migrânea, independentemente do uso concomitante de farmacoterapia profilática.

Já o tratamento preventivo farmacológico da migrânea é indicado quando as crises são frequentes (4 ou mais dias de cefaleia por mês), intensas, duradouras, com aura excessivamente incômoda, associadas a importante impacto funcional ou conforme a preferência do paciente (American Academy of Neurology, 2012; American Headache Society, 2021; Charles, 2022; EHF, 2020; Goadsby et al., 2021; Pringsheim et al., 2012).

As principais diretrizes internacionais que orientam o tratamento preventivo da migrânea incluem as recomendações da American Academy of Neurology (AAN), da American Headache Society (AHS), da International Headache Society (IHS), da Canadian Headache Society (CHS), da European Federation of Neurological Societies (EFNS), da European Headache Federation (EHF) e do National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Essas diretrizes são elaboradas com base em revisões sistemáticas da literatura e na avaliação crítica da qualidade da evidência disponível, oferecendo recomendações graduadas para a prática clínica (AAN, 2012; AHS, 2021; EHF, 2020; IHS, 2018; NICE, 2021; Pringsheim et al., 2012).

Os fármacos preventivos de primeira linha para migrânea episódica incluem betabloqueadores (propranolol, metoprolol e atenolol), topiramato, ácido valpróico, amitriptilina e venlafaxina (AAN, 2012; AHS, 2021; Goadsby et al., 2021). Para a abordagem da migrânea crônica, são indicados a toxina botulínica tipo A e o topiramato

(AHS, 2021; Charles, 2022).

Nos últimos anos, anticorpos monoclonais direcionados contra o CGRP ou seu receptor consolidaram-se como opções terapêuticas de alto custo, porém eficazes, especialmente em pacientes refratários às terapias tradicionais. Esse grupo inclui erenumabe, fremanezumabe e galcanezumabe, de administração subcutânea, e eptinezumabe, de aplicação intravenosa, todos aprovados para uso profilático em migração episódica e crônica (Charles, 2022; Lipton et al., 2023). Além dos anticorpos monoclonais, os gepantes, como atogepant e rimegepant, pequenas moléculas antagonistas do receptor de CGRP, surgem como opções profiláticas promissoras de administração oral, oferecendo alternativa prática para pacientes que não toleram ou não desejam terapias injetáveis (Lipton et al., 2023).

Cabe destacar que a escolha terapêutica deve considerar fatores como possíveis efeitos adversos, presença de comorbidades (como obesidade, insônia, hipertensão, transtornos de humor ou ansiedade), preferências do paciente e custo-efetividade (AAN, 2012; AHS, 2021; Charles, 2022; EHF, 2020; Goadsby et al., 2021; Pringsheim et al., 2012).

Além dos fármacos tradicionais, reconhece-se o papel de algumas intervenções nutracêuticas como estratégias preventivas medicamentosas. Suplementos como magnésio oral, riboflavina (vitamina B2), coenzima Q10 (CoQ10), extrato de *Petasites hybridus* (Butterbur) e *Tanacetum parthenium* (Feverfew) apresentam evidência favorável, embora limitada e são considerados, especialmente, para pacientes que não toleram ou não desejam farmacoterapia convencional (AHS, 2021; IHS, 2018; Holland et al., 2012; Sándor et al., 2005; Sun-Edelstein & Mauskop, 2009). Magnésio e riboflavina, em particular, possuem maior aceitação clínica devido ao perfil de segurança mais estabelecido (AHS, 2021; Holland et al., 2012).

A monitoração clínica regular, idealmente mensal nos primeiros meses, permite ajustes de dose e avaliação de resposta. A resposta terapêutica é geralmente observada após 8 a 12 semanas de tratamento contínuo. Em pacientes que atingirem controle satisfatório por pelo menos 6 a 12 meses, pode-se considerar uma tentativa gradual de suspensão do preventivo farmacológico, conforme avaliação clínica (AAN, 2012; AHS, 2021; Charles, 2022; Goadsby et al., 2021).

A eficácia clínica de antagonistas do CGRP e de seu receptor, incluindo anticorpos monoclonais e gepantes, reforça o papel fisiopatológico da via CGRP-mediada na neuroinflamação meníngea, componente reconhecido da fisiopatologia migranosa

(Ashina et al., 2021; Charles, 2022). Por outro lado, antagonistas do receptor da substância P (pitants), como o lanepitant, não demonstraram eficácia clínica significativa, sugerindo especificidade farmacológica na modulação das vias pró-inflamatórias associadas à migrânea (Goadsby et al., 2017). Mais recentemente, um anticorpo monoclonal direcionado ao PACAP38, o Lu AG09222, demonstrou resultados positivos em estudo clínico de fase 2, com redução significativa dos dias de cefaleia migranosa em comparação ao placebo (Ashina et al., 2024). A resposta clínica observada ao bloqueio das vias CGRP e PACAP reforça o conceito da migrânea como condição neuroinflamatória modulável farmacologicamente.

Além dessas abordagens direcionadas, glicocorticoides sistêmicos, como a dexametasona, são utilizados como terapêutica adjuvante em contextos de urgência, reduzindo o risco de recorrência da crise após intervenção aguda (Colman et al., 2008; Kelley et al., 2019). A eficácia desses fármacos, atribuída à sua capacidade de suprimir a transcrição gênica de citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-6, TNF- α e IL-1 β , reforça a participação da resposta inflamatória na fisiopatologia migranosa.

Considerando esse cenário, torna-se plausível admitir que intervenções farmacológicas influenciam mediadores inflamatórios neurais e sistêmicos, alterando os níveis plasmáticos de citocinas pró-inflamatórias e de neuropeptídeos. No entanto, o impacto direto do tratamento farmacológico preventivo da migrânea sobre biomarcadores inflamatórios circulantes permanece pouco elucidado, sendo objeto de investigação ainda incipiente na literatura contemporânea (Musubire et al., 2023; Thuraiayah et al., 2023).

2. JUSTIFICATIVA

A migrânea é uma condição neurológica altamente prevalente, afetando cerca de 1 bilhão de pessoas no mundo, com grande impacto funcional e socioeconômico (Ashina et al., 2021; Steiner et al., 2020). Sua fisiopatologia envolve a ativação do sistema trigeminovascular, liberação de neuropeptídeos inflamatórios como CGRP, e amplificação nociceptiva cortical. Estudos recentes ampliaram essa compreensão, demonstrando que, além da neuroinflamação meníngea local, há evidências de um estado inflamatório sistêmico de baixo grau em pacientes migranosos, caracterizado pela elevação persistente de CGRP e de citocinas pró-inflamatórias como IL-6, TNF- α e IL-

1 β (Ashina et al., 2000; Cernuda-Morollón et al., 2013; Cernuda-Morollón et al., 2015; Musubire et al., 2023; Thuraiayah et al., 2023; Yamanaka et al., 2022).

No entanto, o impacto do tratamento farmacológico preventivo da migrânea sobre os níveis circulantes desses biomarcadores inflamatórios permanece incerto. Nenhuma meta-análise, até o presente momento, sintetizou quantitativamente o efeito das intervenções medicamentosas sobre esse perfil inflamatório, representando uma lacuna científica relevante.

Na prática clínica, observa-se que infecções virais sistêmicas, como COVID-19, influenza e dengue, frequentemente exacerbam cefaleias primárias, como a migrânea, ou precipitam cefaleias secundárias intensas em pacientes previamente assintomáticos. Particularmente, a COVID longa destaca-se por apresentar cefaleia como um dos sintomas neurológicos mais prevalentes e persistentes, presente em aproximadamente 20–30% dos pacientes, mesmo meses após resolução da fase aguda (Caronna et al., 2022; Fernández-de-Las-Peñas et al., 2021). Estudos apontam para uma resposta inflamatória sustentada nesses casos, com níveis plasmáticos persistentemente elevados de IL-6, TNF- α e outras citocinas (Hohberger et al., 2023). Essa associação temporal, com base fisiopatológica, reforça o papel das citocinas como mediadores da dor cefálica em contextos infecciosos.

Cenário análogo é observado em pacientes submetidos a imunoterapia com citocinas recombinantes, como interferon-alfa, interferon-beta e interleucina-2. Essas substâncias, utilizadas no tratamento de hepatite C, esclerose múltipla e neoplasias, frequentemente induzem cefaleia intensa como efeito adverso. Esse quadro é tipicamente dose-dependente, correlaciona-se temporalmente à administração das citocinas e regride após interrupção da terapia (Avenali et al., 2021; Koseoglu et al., 2001). Tal padrão clínico evidencia a capacidade das citocinas pró-inflamatórias circulantes de ativar vias nociceptivas, funcionando como efetores diretos de cefaleias.

Em contrapartida, intervenções anti-inflamatórias tradicionais, como anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e corticosteroides sistêmicos, são amplamente empregadas tanto no manejo agudo das crises quanto como tratamento de ponte na migrânea. Seu mecanismo de ação envolve a inibição da síntese mediadores lipídicos derivados da ação da COX-2 e a supressão da transcrição gênica de citocinas pró-inflamatórias (Colman et al., 2008; Kelley et al., 2019), reduzindo a atividade inflamatória sistêmica. A eficácia clínica observada no controle clínico das cefaleias reforça a relevância terapêutica dessa via.

A relação entre citocinas e migrânea satisfaz múltiplos critérios clássicos de causalidade estabelecidos por Bradford Hill (1965), reforçando seu papel como agentes fisiopatológicos na gênese e perpetuação da doença. A temporalidade é atendida, por exemplo, nas exacerbações migranosas induzidas por infecções ou imunoterapia, que se iniciam após o aumento das citocinas e cessam com sua normalização. A plausibilidade biológica decorre da conhecida capacidade das citocinas de amplificar estímulos nociceptivos e promover sensibilização periférica e central. A consistência está refletida na reprodutibilidade dos achados em diferentes populações e contextos clínicos. A força da associação é evidenciada pelas elevações significativas de IL-6, TNF- α e IL-1 β em diversos estudos de caso-controle e coorte. A relação dose-resposta é demonstrada no aumento dos níveis circulantes dessas citocinas paralelamente a elevação da frequência das crises migranosas. Já a reversibilidade é observada com a melhora clínica após intervenções que reduzem a inflamação, como o uso de AINEs, corticosteroides ou o término da imunoterapia. Esses achados, portanto, apresentam respaldo substancial à hipótese de que as citocinas exercem papel causal, e não apenas epifenomênico, na fisiopatologia inflamatória da migrânea (Hill, 1965).

Além do impacto clínico na migrânea, a redução de citocinas pró-inflamatórias pode ter efeitos benéficos sistêmicos outros. Diversas evidências epidemiológicas e mecanísticas indicam que o aumento sustentado de citocinas pró-inflamatórias circulantes, como IL-6, TNF- α e IL-1 β , está diretamente associado ao incremento do risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais, incluindo infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral isquêmico e morte cardiovascular. Essas citocinas promovem disfunção endotelial, aumento da expressão de moléculas de adesão, recrutamento de monócitos/macrófagos para a parede vascular e ativação do eixo coagulação-inflamação, favorecendo a progressão da aterosclerose instável e a trombose aterotrombótica (Libby et al., 2011; Hansson et al., 2015).

A IL-6, em particular, estimula a síntese hepática de proteína C reativa (PCR), marcador amplamente validado de risco cardiovascular, além de modular a ativação de células T e a diferenciação de linfócitos Th17, amplificando a cascata inflamatória vascular. Já o TNF- α atua na remodelação vascular adversa, inibe a função endotelial dependente de óxido nítrico e induz apoptose de células musculares lisas, favorecendo a vulnerabilidade de placas ateromatosas (Ridker et al., 2017). O conjunto dessas alterações contribui não apenas para a formação e progressão da lesão aterosclerótica, mas também para sua desestabilização, com aumento do risco de ruptura de placa e consequente evento

isquêmico agudo (Libby et al., 2011; Hansson et al., 2015; Ridker et al., 2017).

Portanto, níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias na circulação sistêmica não são apenas biomarcadores de risco cardiovascular, mas também participantes ativos na fisiopatologia da doença aterotrombótica, justificando sua investigação como possíveis alvos terapêuticos em estratégias preventivas e modificadoras de risco (Libby et al., 2011; Hansson et al., 2015; Ridker et al., 2017).

Caso o tratamento preventivo da migrânea demonstre capacidade de reduzir IL-6, TNF- α e IL-1 β , seria plausível hipotetizar um efeito protetor cardiovascular indireto, ampliando a relevância clínica dessa intervenção.

Do ponto de vista psiquiátrico, a atividade inflamatória sistêmica está bem documentada na fisiopatologia da depressão maior e dos transtornos de ansiedade (Dowlati et al., 2010; Enache et al., 2019; Haapakoski et al., 2015; Köhler et al., 2017; Osimo et al., 2020). Considerando a alta prevalência de comorbidades psiquiátricas em pacientes migranosos (Ashina et al., 2021), a hipótese de que o tratamento preventivo da migrânea, ao reduzir biomarcadores inflamatórios circulantes possa também contribuir para a melhora de sintomas psiquiátricos, ganha relevância clínica e translacional.

A análise dinâmica da resposta inflamatória ao tratamento farmacológico pode permitir a identificação de biomarcadores preditivos de resposta clínica, como o CGRP, auxiliando no prognóstico e individualização terapêutica (Cernuda-Morollón et al., 2013; Cernuda-Morollón et al., 2015; Edvinsson et al., 2019). A reversão medicamentosa da migrânea crônica para a forma episódica, associada à normalização dos níveis plasmáticos de citocinas específicas, tem o potencial de contribuir para a compreensão de possíveis mecanismos fisiopatológicos inflamatórios da cronificação da doença.

Por fim, essa elucidação da relação entre modulação de citocinas e evolução clínica contribuirá não apenas para o entendimento fisiopatológico da migrânea, mas também para o desenvolvimento de novos alvos terapêuticos e estratégias farmacológicas direcionadas à modulação seletiva da inflamação sistêmica.

Diante da escassez de estudos quantitativos robustos avaliando o impacto do tratamento preventivo da migrânea sobre biomarcadores inflamatórios plasmáticos, a realização desta revisão sistemática com meta-análise justifica-se como passo necessário para sintetizar o conhecimento atual e orientar futuras intervenções clínicas e pesquisas translacionais.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Investigar, por meio de revisão sistemática e meta-análise, o impacto do tratamento preventivo farmacológico da migrânea sobre biomarcadores inflamatórios plasmáticos como neuropeptídeos, citocinas, entre outros, comparando concentrações circulantes, antes e após a intervenção medicamentosa preventiva.

3.2 Objetivos específicos

1. Sintetizar e interpretar, de forma qualitativa e quantitativa, as evidências disponíveis sobre a modulação de biomarcadores inflamatórios plasmáticos pelo tratamento preventivo medicamentoso da migrânea.

2. Comparar, sempre que possível, os efeitos anti-inflamatórios entre diferentes classes farmacológicas preventivas (como anticorpos anti-CGRP, gepantes, tricíclicos, drogas antiepilépticas, betabloqueadores e nutracêuticos).

3. Investigar a correlação entre a redução nos níveis dos biomarcadores inflamatórios plasmáticos e a melhora clínica da migrânea, considerando frequência, intensidade e duração das crises.

4. Explorar a associação entre o perfil inflamatório e o fenótipo clínico da migrânea, distinguindo formas episódicas e crônicas, e avaliando a possível relação entre reversão da forma crônica e redução inflamatória.

5. Analisar a possibilidade de identificar biomarcadores inflamatórios plasmáticos como marcadores prognósticos ou preditivos de resposta ao tratamento preventivo da migrânea.

6. Discutir potenciais implicações sistêmicas da modulação inflamatória induzida pelo tratamento, como redução do risco cardiovascular e efeitos benéficos em manifestações e comorbidades psiquiátricas associadas

4. MÉTODO

4.1 Protocolo e registro

Esta pesquisa corresponde a uma revisão sistemática com meta-análise, registrada previamente na plataforma internacional PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews) sob o número CRD420251060452. O estudo foi conduzido em conformidade com as diretrizes metodológicas do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA 2020), reconhecidas internacionalmente como o padrão-ouro para a criação, desenvolvimento e relato de revisões sistemáticas e meta-análises (Page et al., 2021). O PRISMA, desenvolvido em 2009 e atualizado em 2020, consiste em checklist estruturado com 27 itens, que abordam desde aspectos básicos, como título, resumo e introdução, até a descrição minuciosa dos métodos, apresentação de resultados, discussão e declaração de fontes de financiamento. Inclui, adicionalmente, um fluxograma que demonstra, sequencialmente, o processo de identificação, triagem, verificação de elegibilidade e inclusão final dos estudos, promovendo rigor metodológico no processo seletivo. A escolha pela aplicação do PRISMA 2020 justifica-se por sua capacidade de unir transparência, padronização e completude, reduzindo o risco de vieses, favorecendo a reprodutibilidade e logo permitindo a avaliação externa da revisão (Page et al., 2021).

Todos os procedimentos de triagem dos estudos, extração dos dados e avaliação da qualidade metodológica foram realizados de forma independente por dois revisores. As divergências foram resolvidas por consenso e, nos casos de discordância persistente, um terceiro revisor foi consultado para decisão final.

4.2 Estrutura PICO da Revisão

A formulação da pergunta de pesquisa e a definição dos critérios de elegibilidade seguiram a estratégia metodológica PICO, recomendada para a estruturação objetiva de questões clínicas e síntese de evidências (Richardson et al., 1995). O acrônimo PICO corresponde a Population (População), Intervention (Intervenção), Comparison (Comparação) e Outcome (Desfecho). Neste estudo, a população (P) correspondeu a pacientes adultos, diagnosticados com migrânea episódica ou crônica, com ou sem aura, segundo os critérios da ICHD-3 (Olesen et al., 2018). As intervenções (I) incluíram

tratamentos preventivos farmacológicos, abrangendo anticorpos monoclonais anti-CGRP, gepantes, toxina botulínica tipo A, Topiramato e outros agentes profiláticos convencionais, com eficácia documentada (comprovada, provável ou possível) reportada pelas principais diretrizes da terapêutica profilática da migrânea. A comparação (C) foi estabelecida entre valores basais (pré-tratamento) e valores pós-tratamento de biomarcadores plasmáticos, configurando um delineamento antes/depois. Quando disponível, dados derivados de grupos controle foram incorporados. O desfecho (O) consistiu na variação quantitativa dos níveis plasmáticos de biomarcadores inflamatórios, como citocinas e peptídeos neuroinflamatórios.

4.3 Critérios de elegibilidade

Foram estabelecidos critérios de elegibilidade rigorosos para garantir homogeneidade metodológica e relevância clínica dos estudos incluídos.

Os critérios de inclusão adotados foram:

1. População: indivíduos adultos (idade ≥ 18 anos) diagnosticados com migrânea, incluindo formas com ou sem aura, episódica ou crônica, com ou sem uso excessivo de analgésicos. O diagnóstico deveria seguir os critérios da ICHD-3 (Olesen et al., 2018).
2. Intervenção: estudos que avaliaram o efeito de tratamento medicamentoso preventivo com eficácia possível, provável ou comprovada (documentada) na migrânea.
3. Biomarcadores: estudos que mensuraram biomarcadores inflamatórios plasmáticos, obrigatoriamente avaliados antes e após o tratamento medicamentoso preventivo, no grupo tratado e, quando presente, no grupo controle. Foram considerados elegíveis biomarcadores como citocinas pró-inflamatórias (IL-6, IL-8, IL-1 β , TNF- α , entre outras), citocinas anti-inflamatórias (IL-10, TGF- β), PCR, peptídeos neuroinflamatórios como CGRP, substância P, neurocinina A, VIP e PACAP38, ou outros mediadores inflamatórios reconhecidos na fisiopatologia da migrânea.
4. Desfecho: variação nos níveis dos biomarcadores inflamatórios plasmáticos antes e após a intervenção farmacológica, permitindo análise comparativa pré/pós-tratamento, e nos grupos tratado e controle, se esse presente.
5. Tipo de estudo: apenas ensaios clínicos intervencionais,

randomizados ou não randomizados.

6. Idioma: Inglês.

7. Período de publicação: entre 1º de janeiro de 2014 a 31 de dezembro de 2024.

Como critérios de exclusão, foram desconsiderados estudos realizados em idosos (mais do que 60 anos), gestantes ou indivíduos com doenças autoimunes ativas, câncer, insuficiência hepática ou renal descompensadas.

Além disso, foram excluídos, de forma criteriosa, os estudos que avaliaram intervenções nutracêuticas sem respaldo nas principais diretrizes para o tratamento preventivo da migrânea. Essa decisão teve como objetivo garantir a consistência terapêutica da amostra e evitar a inclusão de substâncias experimentais ou sem evidência consolidada, como vitamina D, fitoterápicos não recomendados e suplementos dietéticos não reconhecidos. A inclusão indiscriminada desses estudos comprometeria a homogeneidade da análise, reduziria a validade externa, uma vez que tais substâncias carecem de eficácia documentada, e introduziria heterogeneidade metodológica e terapêutica acentuada, enfraquecendo a aplicabilidade dos resultados à prática clínica.

Exceção foi feita para nutracêuticos recomendados ou considerados potencialmente, provavelmente ou comprovadamente eficazes, por diretrizes amplamente aceitas e atualizadas, para tratamento preventivo. Assim, foram aceitos estudos que utilizaram magnésio, riboflavina (vitamina B2), coenzima Q10, *Tanacetum parthenium* (Feverfew) e *Petasites hybridus* (Butterbur), conforme recomendação da AAN, AHS, IHS, CHS, EFNS, EHF e do NICE (Evers et al., 2009; Olesen et al., 2018; NICE, 2021; Pringsheim et al., 2012; Silberstein et al., 2012). Todos esses nutracêuticos tem eficácia possível. Foram, portanto, excluídos estudos que investigaram qualquer outro nutracêutico ou suplemento sem recomendação ou evidência documentada, mesmo que sugerido em literatura alternativa ou em estudos preliminares.

As recomendações de tratamento medicamentoso preventivo da migrânea utilizadas neste trabalho baseiam-se, prioritariamente, mas não exclusivamente, na diretriz conjunta da AAN e da AHS. Essa diretriz apresenta revisão sistemática rigorosa, com classificação formal do nível de evidência para cada intervenção: A significa eficácia comprovada, B significa eficácia provável, C significa eficácia possível e U significa ausência de dados suficientes ou presença de dados conflitantes para apoiar ou refutar o uso da intervenção. Essa categorização é atribuída de acordo com a qualidade

metodológica e a consistência dos estudos disponíveis (Silberstein et al., 2012).

Esse consenso clínico é amplamente utilizado como base por consensos de outras sociedades científicas e por revisões de alto impacto, incluindo Cochrane Reviews. Ele é considerado a principal referência internacional por reunir quatro critérios objetivos: apresenta mais de 1.000 citações no PubMed, sendo a mais citada em revisões sistemáticas, meta-análises, ensaios clínicos e artigos de revisão sobre prevenção da migrânea; foi validada metodologicamente pelo instrumento AGREE-II, em avaliação comparativa que concluiu, juntamente com as diretrizes canadenses, serem as mais recomendadas para uso clínico (Loder et al., 2012); serve de base para a formulação de consensos europeus, canadenses e revisões de alto impacto, que frequentemente a utilizam como documento de referência primária para elaborar suas próprias recomendações; e mantém elevada relevância clínica ao sustentar atualizações posteriores da própria AHS, publicadas em 2021 e 2023, que incorporam novas evidências sobre terapias emergentes, como anticorpos monoclonais anti-CGRP/receptor, garantindo assim a contemporaneidade e aplicabilidade das recomendações (Ailani et al., 2021; Ailani et al., 2023).

Optou-se por restringir a análise a biomarcadores plasmáticos, uma vez que o plasma representa a matriz biológica mais acessível e padronizada em estudos clínicos, além de refletir diretamente processos inflamatórios sistêmicos potencialmente associados à migrânea (Musubire et al., 2023). Diferentemente de saliva, lágrima ou líquido cefalorraquidiano (LCR), que sofrem maior influência de variáveis pré-analíticas e cuja coleta pode ser mais heterogênea ou invasiva, a escolha pelo plasma confere maior comparabilidade entre estudos e maior aplicabilidade translacional na prática clínica (Christensen et al., 2022; Pellesi et al., 2020).

Por outro lado, adotou-se uma abordagem abrangente quanto ao tipo de biomarcador, incluindo qualquer mediador molecular previamente implicado na fisiopatologia da migrânea, como citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6, TNF- α), proteínas de fase aguda (PCR), peptídeos vasoativos como CGRP, entre outros (Edvinsson, 2019; Goadsby et al., 2017). Essa decisão decorre não apenas da escassez de ensaios disponíveis e da natureza ainda exploratória do campo, mas também do fato de que a fisiopatologia da migrânea é multifatorial e envolve múltiplas vias e moléculas distintas, de modo que restringir previamente os marcadores reduziria substancialmente a síntese e poderia excluir evidências emergentes relevantes, como é o caso do PACAP-38 (Burstein et al., 2015; Charles, 2018). Assim, a estratégia metodológica busca manter

o rigor na matriz biológica (plasma), ao mesmo tempo em que amplia a abrangência para capturar o maior espectro possível de mediadores fisiopatológicos descritos em migrânea, preservando sensibilidade na identificação de padrões de resposta inflamatória ao tratamento preventivo farmacológico.

4.4 Desfechos de Interesse

O desfecho primário pré-definido foi a variação nos níveis de biomarcadores inflamatórios plasmáticos associados à fisiopatologia da migrânea, mensurados antes e após a intervenção farmacológica preventiva. Foram também considerados desfechos secundários as alterações em parâmetros clínicos, como frequência, duração e intensidade das crises de migrânea.

4.5 Fontes de Informação e Estratégia de Busca

As buscas foram conduzidas exclusivamente nas bases PubMed/MEDLINE e EMBASE, escolhidas por sua ampla cobertura e indexação específica de literatura médica, com vocabulário controlado (MeSH e Emtree), o que aumenta a precisão e a sensibilidade na recuperação de estudos. A inclusão da Embase complementou a PubMed, garantindo cobertura ampliada da literatura europeia e acesso a resumos de congressos não indexados na base MEDLINE. Optou-se por não incluir o Scopus, uma base multidisciplinar, devido à sua sobreposição substancial de conteúdo com as bases já selecionadas, ausência de tesauro e ao baixo ganho incremental esperado em estudos médicos. Essa estratégia está alinhada a revisões sistemáticas de referência na área, como a conduzida por Mistry et al. (2021) que utilizou PubMed, Embase e CENTRAL sem inclusão do Scopus, o relatório elaborado pelo ECRI (Evidence-based Practice Center, 2021) baseado em buscas apenas em PubMed e Embase, e a revisão sobre a acurácia diagnóstica do teste *ID migraine* (Cousins et al, 2011) que igualmente não incorporou o Scopus entre as fontes consultadas. Destaca-se que a meta-análise mais robusta e recente sobre biomarcadores inflamatórios na migrânea, publicada por Musubire et al. (2023), também utilizou exclusivamente essas duas bases de dados, o que reforça a adequação dessa estratégia para a presente pesquisa.

As pesquisas foram restritas a estudos publicados em inglês, idioma amplamente reconhecido como a principal língua da literatura médica, correspondendo a

aproximadamente 86,5% dos artigos indexados no PubMed (Oh & Kim, 2024). Esse predomínio é resultado de um processo histórico contínuo, no qual a proporção de periódicos médicos indexados no *Index Medicus/MEDLINE* publicados em inglês aumentou de cerca de 35% em 1880 para 89% nos anos 2000 (Gordin, 2015). Essa decisão visa garantir a recuperação dos estudos de maior impacto e qualidade metodológica, considerando que a maioria absoluta da produção científica relevante em medicina e neurologia encontra-se publicada nesse idioma (Oh & Kim, 2024). Além disso, o domínio pleno do idioma pelos revisores assegura a interpretação adequada dos dados e evita riscos associados a traduções técnicas imprecisas. A padronização linguística contribui ainda para maior consistência na extração e análise dos dados. Cabe destacar que essa prática é amplamente adotada em revisões sistemáticas e meta-análises publicadas em periódicos de alto fator de impacto, sendo recomendada para assegurar reprodutibilidade, comparabilidade e rigor metodológico (Dobrescu et al., 2021).

A busca contemplou publicações indexadas entre 1º de janeiro de 2014 e 31 de dezembro de 2024, utilizando uma combinação de descritores controlados (Emtree Terms na base Embase e Medical Subject Headings (MeSH) Terms na base PubMed) e termos livres relacionados a migrânea, biomarcadores inflamatórios e tratamento medicamentoso preventivo, organizados com operadores booleanos. As estratégias completas de busca, incluindo descritores utilizados e suas combinações, encontram-se detalhadas no Apêndice A (Embase) e Apêndice B (PubMed).

Optou-se deliberadamente pela exclusão do descritor “Biological Markers” da estratégia de busca, visando restringir o escopo aos biomarcadores inflamatórios plasmáticos. A inclusão desse termo genérico poderia resultar na recuperação de estudos não alinhados ao objetivo da presente revisão, como aqueles focados em marcadores genéticos, estruturais ou neuropsicológicos. Dessa forma, priorizou-se a utilização de descritores diretamente relacionados a mediadores inflamatórios circulantes, assegurando maior especificidade na amostra de estudos recuperados.

Além da busca automatizada, foi realizada busca manual nas listas de referências dos artigos incluídos após a seleção final, com o objetivo de identificar estudos adicionais potencialmente relevantes não recuperados eletronicamente. Essa busca manual não resultou na inclusão de novos estudos.

Os resultados obtidos nas duas bases de dados foram exportados para a plataforma Rayyan, utilizada para gerenciamento da triagem e para a exclusão automatizada de duplicatas durante a etapa inicial do processo de seleção dos estudos.

Paralelamente, os registros foram organizados em uma planilha eletrônica (Microsoft Excel), utilizada para sistematizar o controle do processo de triagem, registrar as decisões de inclusão ou exclusão e organizar a extração subsequente dos dados.

4.6 Seleção de estudos e avaliação de qualidade

O processo de seleção dos estudos foi realizado em duas etapas sequenciais e independentes. Inicialmente, todos os registros identificados após a busca automatizada nas bases Embase e PubMed foram exportados para a plataforma Rayyan, onde as duplicatas foram identificadas e removidas automaticamente. O total de registros únicos resultantes compôs a base inicial de triagem.

Na primeira etapa, dois revisores independentes realizaram a triagem por meio da leitura de títulos e resumos, aplicando os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. Foram excluídos nesta fase estudos claramente irrelevantes, como aqueles relacionados a outras cefaleias primárias (cefaleia do tipo tensão, cefalalgias trigêmino-autonômicas), cefaleias secundárias, doenças inflamatórias sistêmicas não relacionadas à migrânea, condições psiquiátricas isoladas, estudos sobre dor crônica generalizada, ou pesquisas envolvendo intervenções não farmacológicas, como terapias complementares, ou suplementos/nutracêuticos sem recomendação ou eficácia documentada pelas principais diretrizes mundiais. Também foram excluídos estudos que não apresentavam avaliação laboratorial de biomarcadores inflamatórios. Os registros classificados como potencialmente elegíveis foram encaminhados para a segunda etapa.

Na segunda etapa, os textos completos dos artigos potencialmente elegíveis foram obtidos e analisados em profundidade pelos mesmos dois revisores, de forma independente. Aplicaram-se novamente os critérios de elegibilidade, considerando detalhadamente a população estudada, o tipo de intervenção (tratamento medicamentoso preventivo), os biomarcadores avaliados e os desfechos relatados. Estudos que não atenderam integralmente aos critérios metodológicos ou que não disponibilizaram dados laboratoriais dos biomarcadores foram excluídos, com registro formal do motivo da exclusão.

As divergências entre os revisores foram resolvidas por consenso após discussão. Quando necessário, um terceiro revisor foi consultado para decisão final.

Todo o processo de triagem, seleção e inclusão dos estudos foi documentado e está representado no fluxograma PRISMA 2020, apresentado na Figura 1.

4.7 Extração dos dados

A extração dos dados foi realizada exclusivamente a partir dos estudos incluídos após a seleção final, conforme os critérios de elegibilidade previamente estabelecidos. Esse processo foi conduzido de forma independente por dois revisores, utilizando uma planilha eletrônica previamente elaborada no Microsoft Excel, desenvolvida especificamente para a presente revisão. Foram extraídas, de cada estudo incluído, as seguintes informações:

- Características gerais do estudo: autor, ano de publicação, país, delineamento do estudo, número de participantes incluídos.
- Características da população estudada: idade média, sexo, tipo de migrânea (com ou sem aura; episódica ou crônica).
- Intervenção avaliada: tipo de tratamento medicamentoso preventivo utilizado, incluindo dosagem e duração da intervenção.
- Biomarcadores inflamatórios avaliados
- Momentos da coleta: obrigatoriamente registrados antes e após o tratamento medicamentoso preventivo, sendo extraídos os valores médios e desvios padrão (ou valores equivalentes) dos biomarcadores nesses dois momentos.
- Desfechos: variação nos níveis dos biomarcadores inflamatórios antes e após a intervenção farmacológica, frequência, intensidade e duração de cefaleias migranosas,

As divergências entre os revisores durante o processo de extração foram resolvidas por consenso, mediante discussão direta. Em casos de persistência de discordância, um terceiro revisor foi consultado para decisão final.

Quando dados laboratoriais essenciais (como valores médios ou desvios padrão) não estavam diretamente disponíveis no texto ou tabelas, tentativas de contato com os autores correspondentes foram realizadas. Em um dos estudos incluídos, não houve resposta dos autores, sendo necessária a inferência dos valores médios e desvios padrão a partir da interpretação gráfica do boxplot. Apenas na impossibilidade de estimativa válida ou ausência total dos dados essenciais o estudo seria excluído da análise quantitativa.

4.8 Avaliação da qualidade metodológica

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada de forma independente por dois revisores, utilizando a ferramenta Cochrane Risk of Bias Tool 2.0 (RoB 2), recomendada pela Cochrane Collaboration para análise do risco de viés em ensaios clínicos randomizados. Essa ferramenta permite a avaliação padronizada de cinco domínios principais:

1. Viés relacionado ao processo de randomização;
2. Viés devido a desvios da intervenção pretendida;
3. Viés decorrente de dados ausentes;
4. Viés na mensuração do desfecho;
5. Viés na seleção dos resultados relatados.

Cada domínio foi classificado como baixo risco de viés, algum risco ou alto risco de viés. O julgamento global do risco de viés em cada estudo foi determinado com base na classificação obtida nos cinco domínios.

A avaliação foi realizada de forma independente pelos dois revisores. Divergências entre as avaliações foram solucionadas por consenso. Quando necessário, um terceiro revisor foi consultado.

Os resultados da avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos estão apresentados em formato gráfico e tabular no capítulo de resultados.

4.9 Síntese dos dados e análise estatística

A síntese quantitativa dos resultados foi realizada por meio de meta-análise, utilizando o software R versão 4.3.1 (R Core Team, 2023) executado no RStudio Desktop (Posit Software, PBC), com o pacote *meta* (Balduzzi et al., 2019) e as funções *metagen()* e *forest()* para os cálculos e a elaboração do *forest plot*.

As estimativas de efeito para os desfechos contínuos foram expressas como diferença de médias (MD), conforme a unidade de medida apresentada pelos estudos incluídos, com respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%) calculados pelo método de Wald, a partir das mudanças médias (pós – pré) nos grupos de intervenção e controle dos estudos individuais. Para cada estudo, foram extraídos ou inferidos, quando necessário, os valores médios, desvios-padrão e tamanhos amostrais correspondentes aos momentos pré e pós-intervenção. O desvio-padrão da diferença foi estimado assumindo correlação intrassujeito de 0,5 entre medidas repetidas, valor considerado conservador

para biomarcadores séricos em curto intervalo temporal (Higgins et al., 2022).

As análises do efeito conjunto foram conduzidas sob modelo de efeitos aleatórios, utilizando o método de DerSimonian e Laird para a estimação da variância entre estudos (τ^2) (DerSimonian & Laird, 1986), com aplicação do ajuste de Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman para a construção dos IC95% (Hartung & Knapp, 2001; Sidik & Jonkman, 2002). Esse procedimento é recomendado em meta-análises com número reduzido de estudos, pois fornece estimativas mais conservadoras da incerteza associada aos efeitos combinados (IntHout et al., 2014). A heterogeneidade foi avaliada por meio do teste Q de Cochran, baseado na estatística qui-quadrado, da estatística I^2 e da variância entre estudos (τ^2). Levando em consideração o número de estudos incluídos na meta-análise (k) de 2 artigos, a incerteza foi estimada com base em distribuição t de Student com graus de liberdade (gl) = $k - 1$ (Higgins et al., 2022). Todos os cálculos realizados para a meta-análise, incluindo fórmulas e valores intermediários, encontram-se apresentados no Apêndice C, de forma a assegurar transparência e reprodutibilidade da análise.

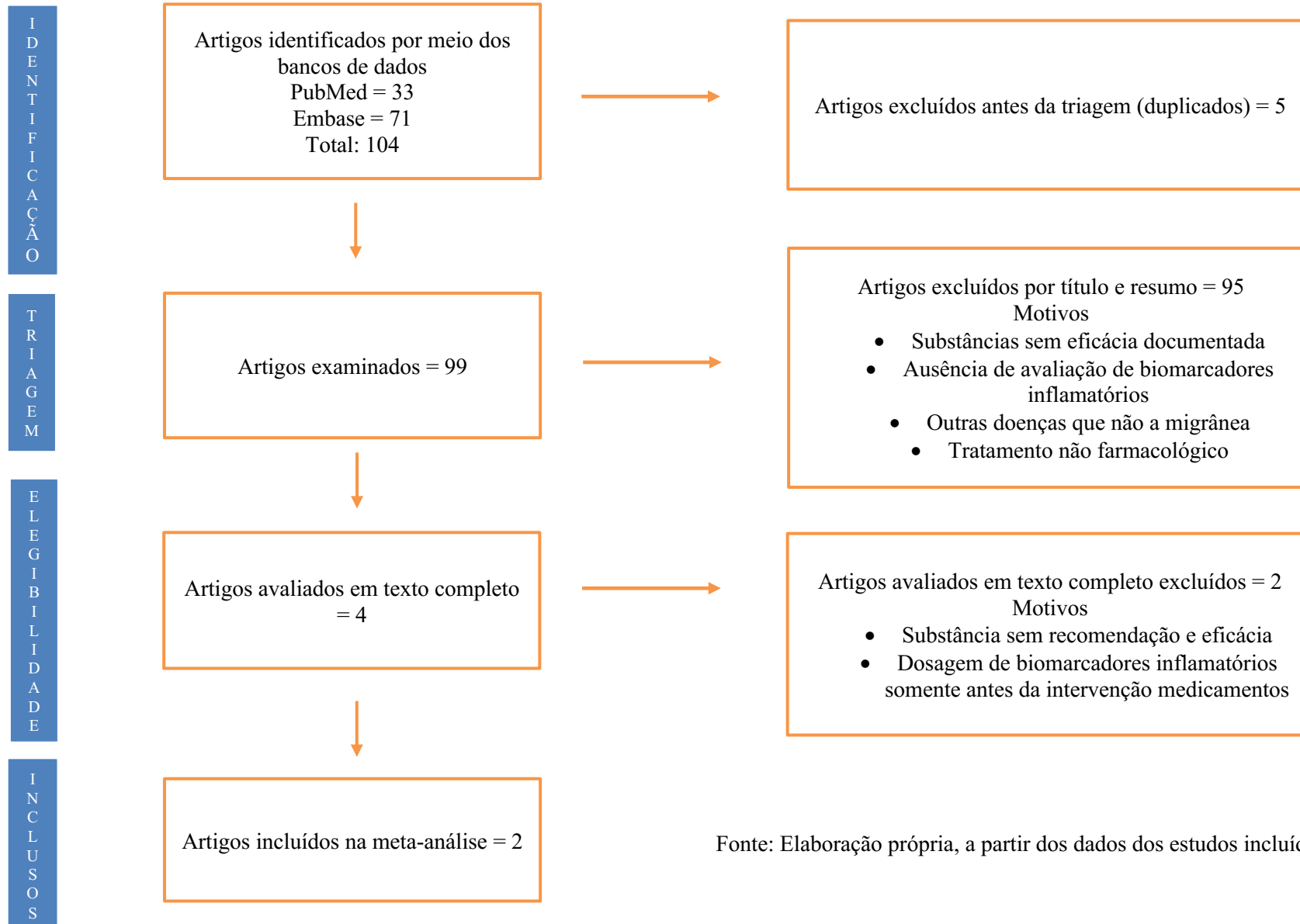
A presença de viés de publicação não foi formalmente avaliada devido ao número limitado de estudos incluídos ($n < 10$), conforme recomendação da Cochrane Collaboration.

Resultados agregados foram apresentados sob a forma de forest plots, acompanhados dos intervalos de confiança de 95%, nível de significância e do valor-p associado.

Optou-se por manter a diferença de médias na escala original porque ambos os estudos mensuram o mesmo biomarcador sérico (CGRP) na mesma unidade (pg/mL), preservando interpretação clínica direta. Embora os ensaios tenham utilizado kits de dosagem distintos, essa diferença metodológica foi tratada de duas formas: o efeito foi construído em mudanças intra-estudo e como diferença-das-diferenças (DiD), o que minimiza vieses de calibração específicos de cada ensaio, e a síntese foi conduzida sob modelo de efeitos aleatórios e avaliou-se heterogeneidade por meio da estatística I-quadrado (I^2), da variância entre estudos (τ^2) e da estatística Q de Cochran, não se observando incompatibilidade entre estudos ($I^2 = 0\%$). Em contextos com número de estudos (k) reduzido ($k = 2$), a diferença de médias padronizada é particularmente sensível aos desvios-padrão e, aqui, à suposição do coeficiente de correlação (r) pré-pós para obter o desvio-padrão da mudança, podendo distorcer a magnitude relativa do efeito. Por essas razões metodológicas e pela maior interpretabilidade clínica em pg/mL, a diferença de médias foi pré-especificada como medida de efeito principal.

Figura 1 - Fluxograma da pesquisa de artigos e seleção para inclusão na meta-análise

5. RESULTADOS



Fonte: Elaboração própria, a partir dos dados dos estudos incluídos (2025).

Tabela 1 - Classificação e justificativa do risco de viés, segundo a ferramenta RoB 2, para os ensaios clínicos randomizados incluídos na meta-análise

AVALIAÇÃO METODOLÓGICA														
ID	AUTOR (ANO)	TIPO DE ESTUDO	FERRAMENTA DE AVALIAÇÃO	DOMÍNIO 1	JUSTIFICATIVA 1	DOMÍNIO 2	JUSTIFICATIVA 2	DOMÍNIO 3	JUSTIFICATIVA 3	DOMÍNIO 4	JUSTIFICATIVA 4	DOMÍNIO 5	JUSTIFICATIVA 5	AValiação FINAL
1	Dahri et al (2018)	Ensaio clínico randomizado, duplo cego controlado por placebo e com medicação adjuvante.	ROB 2	Baixo risco	A randomização foi realizada por blocos, estratificada por idade, uso prévio de medicação profilática e tempo de diagnóstico, utilizando Software STATA11.	Alguns riscos	Intervenção como adjuvante a profilaxia de base positivamente heterogênea, potencialmente influenciando resultados, mas sem evidência de desvios sistemáticos pós-randomização.	Alto risco	Exclusão de sete participantes (análise por protocolo) sem ITT, podendo introduzir viés por exclusão de não aderentes ou não respondedores.	Alguns riscos	Medidas clínicas autorreferidas e biomarcadores por ELISA com limitações pré-analíticas, porém sem indícios de aferição diferencial entre grupos.	Alto risco	Ausência de definição explícita de desfecho primário, múltiplos testes sem ajuste para multiplicidade e priorização de achados significativos na discussão.	Alto risco de viés
2	Matin et al (2022)	Ensaio clínico randomizado, controlado, com 4 braços de intervenção	ROB 2	Alto risco	Método de randomização e ocultação não descritos; possíveis desequilíbrios basais.	Alto risco	HIIT não cegável; suplementação parcialmente cega; maior atenção nos grupos ativos.	Baixo risco	Perdas não relevantes e equilibradas; análise parece incluir todos os alocados.	Alto risco	Desfechos subjetivos sem cegamento; CGRP sem controle de variáveis pré-analíticas	Alto risco	Sem desfecho primário declarado; múltiplos desfechos; sem ajuste para multiplicidade.	Alto risco de viés

Fonte: Elaboração própria, a partir dos dados dos estudos incluídos (2025).

Tabela 2 - Extração de dados qualitativos dos estudos selecionados para esta meta-análise

ID	AUTTOR (ANO)	PAÍS	TIPO DE ESTUDO	POPULAÇÃO	INTERVENÇÃO	EXTRAÇÃO QUALITATIVA					
						COMPARADOR	BIOMARCADORES AVALIADOS	MÉTODO DE AVALIAÇÃO	DESFECHOS	RESULTADOS PRINCIPAIS	CONCLUSÃO
1	Darih et al (2018)	Irã	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	45 mulheres não-menopáusicas, entre 18 e 50 anos, diagnosticadas com migrânea episódica	Suplementação oral com Coenzima Q10 (400 mg/dia) durante 3 meses	Placebo (amido de trigo), ambos os grupos também receberam medicação profilática padrão (antoconvulsivante e tricíclicos)	CGRP, TNF- α , IL-6 e IL-10, Níveis séricos de CoQ10	Dosagem sérica de CGRP e CoQ10 por kits ELISA (Crystal Day Bio-Tec, China)	Níveis séricos de biomarcadores inflamatórios, frequência, intensidade e duração das crises de migrânea	Redução significativa nos níveis de CGRP e TNF- α no grupo Coq10, sem alterações significativas em IL-6 e IL-10. Melhora significativa na frequência, intensidade e duração das crises de migrânea no grupo CoQ10.	A suplementação com CoQ10 (400mg/dia) por 3 meses foi eficaz na redução de CGRP e TNF- α , bem como na melhora dos sintomas clínicos da migrânea.
2	Matin et al. (2022)	Irã	Ensaio clínico randomizado, parcialmente cego, com 4 braços paralelos, sendo um deles grupo controle sem intervenção (grupo MD) que não realizou exercício e nem recebeu suplementação.	60 mulheres entre 20 e 50 anos, com diagnóstico de migrânea episódica ou crônica, sem prática de exercícios físicos nos últimos 6 meses e sem suplementação prévia	Grupo 1: Exercício físico intervalado de alta intensidade – HIIT •Grupo 2: Suplementação oral com vitamina B12 (1 mg) + magnésio (250 mg) •Grupo 3: Combinação HIIT + suplementação (vitamina B12 + magnésio). Intervenções de 8 semanas.	Grupo controle com migrânea (sem intervenção – MD group)	CGRP	Dosagem sérica de CGRP por ELISA (EASTBIOPHARM)	Níveis de CGRP Frequência, intensidade e duração das crises de migrânea Escore de incapacidade por migrânea (MIDAS)	Redução significativa de CGRP, pontuação de escala MIDAS, frequência, intensidade e duração das crises, principalmente no grupo HIIT + Suplementação. HIIT também teve efeito superior à suplementação isolada (Supp). Essa foi superior ao grupo MD. O CGRP demonstrou valor diagnóstico relevante (AUC = 0.9201, p < 0.0005).	O exercício físico regular (HIIT) combinado com vitamina B12 e magnésio reduziu a inflamação e os sintomas migranosos, sendo mais eficaz do que intervenções isoladas. Essas foram isoladamente mais eficazes que a ausência de intervenção (grupo MD)

Fonte: Elaboração própria, a partir dos dados dos estudos incluídos (2025).

A presente meta-análise incluiu dois ensaios clínicos randomizados que avaliaram os efeitos de diferentes intervenções nutracêuticas para prevenção da migrânea sobre um único biomarcador inflamatório plasmático em comum, o CGRP.

Os estudos incluídos foram conduzidos por Dahri et al. (2018) e Marin et al. (2022). Destaca-se como diferenças metodológicas a utilização de grupo placebo por Dahri et al. (2018) e de grupo não intervenção em Marin et al. (2022). Dahri et al. (2018) dosou diversos marcadores inflamatórios plasmáticos antes e depois da fase de ensaio clínico, incluindo CGRP, IL-6, IL-10 e TNF-alfa e utilizaram Coenzima Q10 no grupo tratamento. Marin et al. (2022) mensurou somente as concentrações de CGRP, com três grupos distintos de tratamento, sendo o de intervenção medicamentosa isolada caracterizado pela suplementação de magnésio e vitamina B12.

Marin et al. (2022) não citaram explicitamente os valores numéricos e nem a unidade de medida dos níveis séricos de CGRP referentes às duas coletas desse biomarcador, pré e pós-intervenção, em nenhum dos quatro braços do estudo. Dessa forma, foram realizadas estimativas de média e desvio padrão dos grupos de interesse desta meta-análise, isto é, a intervenção medicamentosa (SUPP) e grupo não intervenção (MD), por meio dos boxplots desenhados na figura 6 do estudo de Marin et al. (2022), com os dados correspondentes às coletas inicial e final. Essa figura não pode ser reproduzida por questões de direitos autorais. Embora esse ensaio clínico não tenha especificado a unidade de medida do CGRP plasmático, pode-se inferir que os valores foram reportados em picogramas por mililitro (pg/mL), pois foi utilizado o kit ELISA da marca EASTBIOPHARM, cujo manual do fabricante estabelece esta unidade como padrão para a quantificação de CGRP (EASTBIOPHARM, 2021). Tal padronização decorre da calibração do ensaio a partir de curvas padrão com concentrações conhecidas expressas em pg/mL, o que garante comparabilidade entre estudos que empregam o mesmo método, ou seja, ELISA.

Inicialmente os valores de Q1, Q2 e Q3 foram visualmente extraídos, com auxílio de software. Posteriormente essas medidas de interesse foram calculadas usando-se o método de Wang et al. (2014), conforme equações abaixo:

Média estimada

$$\bar{x} \approx \frac{Q_1 + Q_2 + Q_3}{3}$$

Desvio Padrão estimado

$$s \approx \frac{Q_3 - Q_1}{1.35}$$

Q_1 é o primeiro quartil, Q_2 é a mediana e o Q_3 é o terceiro quartil. Os quantis extraídos do boxplot por meio de software foram:

Tabela 3 - Dados quantitativos extraídos dos estudos e estimativas das médias e desvios padrão da variável SUPP antes e após pelo método de Wang et al. (2014)

ESTUDO	GRUPO	PERÍODO	Q1	MEDIANA	Q3	Média	Desvio padrão
MATIN et al. (2022)	SUPP	Antes	140	160	190	163,3	37,00
		Depois	120	130	150	133,33	22,22
	MD	Antes	150	160	180	163,33	22,22
		Depois	140	150	165	151,67	18,52
DARIN et al. (2018)	CoQ10	Antes	NA	NA	NA	76,87	53,97
		Depois	NA	NA	NA	66,77	42,81
	PLACEBO	Antes	NA	NA	NA	54,93	33,53
		Depois	NA	NA	NA	58,29	35,67

Fonte: Elaboração própria, a partir dos dados dos estudos incluídos (2025).

NA (não se aplica)

Concentração de CGRP em pg/mL.

5.1 Resultados dos Estudos Individuais:

Matin et al. (2022):

- Diferença Média (MD): -18,31 pg/mL.
- Erro Padrão: 9,88 pg/mL
- Intervalo de Confiança de 95% (IC 95%): [-37,68; 1,06]
- Peso: 62,1%
- Este estudo encontrou uma diferença média das medidas de -18.31, indicando uma redução nos níveis séricos de CGRP do grupo suplementação (SUPP) em comparação com o grupo não intervenção

(MD). O intervalo de confiança de 95% englobou o zero, o que excluiu um efeito estatisticamente significativo. Este estudo contribuiu com 62,1% do resultado da meta-análise.

Dahri et al. (2018):

- Diferença Média (MD): -13.46 pg/mL
- Erro Padrão: 12,66 pg/mL
- Intervalo de Confiança de 95% (IC 95%): [-38,29; 11,37]
- Peso: 37,9%
- Este estudo encontrou uma diferença média de -13.46, também mostrando redução nos níveis séricos de CGRP do grupo tratamento medicamentoso em comparação com o grupo controle. No entanto, seu intervalo de confiança de 95% cruza o zero, indicando que o efeito observado não é estatisticamente significativo. Este estudo contribuiu com 37,9% do resultado da meta-análise.

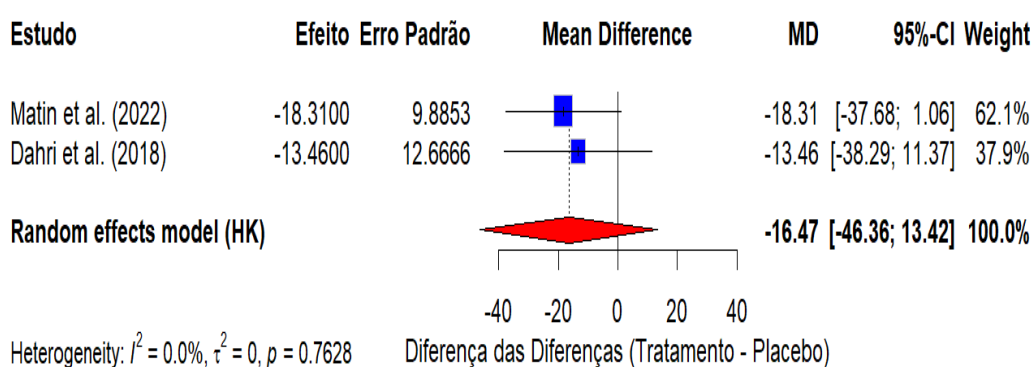
5.2 Efeito Combinado:

- Diferença Média (MD): -16,47 pg/mL
- Intervalo de Confiança de 95% (IC 95%) pelo Modelo de Efeitos Aleatórios HKSJ: [-46.36; 13,42]
- Peso: 100.0%
- A diferença média combinada encontrada foi de -16.47 pg/mL, sugerindo um efeito geral benéfico do grupo tratamento em relação ao grupo placebo. No entanto, o intervalo de confiança de 95% para o efeito combinado varia de -46.36 pg/mL a 13,42 pg/mL. Crucialmente, este intervalo cruza o zero, o que implica que a meta-análise não demonstrou evidência estatisticamente significativa da superioridade dos tratamentos medicamentosos em relação aos grupos placebo e ausência de intervenção na capacidade de reduzir biomarcadores inflamatórios. Os cálculos realizados estão demonstrados no apêndice C.

5.3 Heterogeneidade:

- Heterogeneidade: $I^2=0.0\%$, $\tau^2=0$, $p=0,7628$
- I^2 : 0.0% indica ausência de heterogeneidade entre os estudos. Isso significa que a variabilidade nos efeitos observados entre os estudos se deve ao acaso, e não a verdadeiras diferenças no efeito da intervenção.
- τ^2 : 0 reforça a falta de heterogeneidade.
- $p=0,7628$: Este valor de p para o teste de heterogeneidade é maior que 0.05 , o que também apoia a conclusão de que não há heterogeneidade estatisticamente significativa entre os estudos

Figura 2 - Resultados da meta análise no Forest Plot



Fonte: Elaboração própria, a partir dos dados dos estudos incluídos (2025).

6. Discussão

6.1 Discussão dos estudos:

6.1.1 Dahri et al (2018)

O estudo conduzido por Dahri et al. (2018), publicado na Nutritional

Neuroscience (fator de impacto de 3,6), trata-se de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, em adição (*add-on*) a um tratamento preventivo para migrânea com medicamentos de primeira linha. Apresentou duração de 3 meses e foi realizado em Tabriz, no Irã. Teve como objetivo avaliar os efeitos da suplementação de coenzima Q10 (CoQ10) em parâmetros clínicos e inflamatórios em mulheres com migrânea.

A CoQ10, ou ubiquinona, é um composto lipofílico endógeno que participa do transporte de elétrons na cadeia respiratória mitocondrial, com papel fundamental na geração de adenosina trifosfato (ATP) por meio da fosforilação oxidativa (Barbanti et al., 2014; Schoenen et al., 1998; Slater et al., 2011). Além do suporte bioenergético, a CoQ10 também apresenta propriedades antioxidantes, sobretudo na sua forma reduzida, o ubiquinol, que atua como eliminador de espécies reativas de oxigênio (ROS) e inibidor da peroxidação lipídica. No entanto, há limitações importantes quanto à biodisponibilidade oral da CoQ10 e sua capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, o que levanta dúvidas quanto à significância clínica de sua ação antioxidante no sistema nervoso central (Barbanti et al., 2014; Slater et al., 2011). Outro mecanismo frequentemente citado, embora ainda pouco elucidado, refere-se à modulação de vias inflamatórias periféricas (Barbanti et al., 2014; Schoenen et al., 1998; Slater et al., 2011).

Foram incluídas no estudo 52 mulheres entre 18 e 50 anos, com diagnóstico de migrânea episódica, com ou sem aura, que apresentaram ao menos duas crises migranosas mensais durante o período de pelo menos um ano. Os critérios de exclusão englobaram, entre outros, a presença de outras causas de cefaleias, período pós-menopausa, doenças inflamatórias ou orgânicas graves, eventos cardíaco ou cerebrovasculares prévios, gestação, amamentação e uso de medicamentos profiláticos ou AINEs nos meses anteriores ao recrutamento. Das 52 participantes selecionadas, 7 abandonaram o ensaio após a fase de randomização, resultando em amostra final com 45 pacientes.

Todas as participantes iniciaram o uso, durante o período de pré-randomização de um mês de duração (*run-in*), de dois agentes farmacológicos com eficácia profilática documentada na migrânea episódica, por questões éticas de acordo com Dahri et al. Foram utilizados uma droga antiepiléptica e um tricíclico. Embora o estudo não tenha especificado quais fármacos foram empregados, presume-se a inclusão de topiramato (TPM), amitriptilina (AMT), valproato (AVP) ou nortriptilina (NTP), dada sua ampla utilização e respaldo técnico-científico (Goadsby 2023; Silberstein, 2012).

O topiramato ocupa posição de destaque no arsenal terapêutico da migrânea, sendo classificado como fármaco de eficácia comprovada (classe A) pelas diretrizes da AAN e da AHS, conforme demonstrado nas diretrizes de Silberstein et al. (2012) e reforçado em consensos mais recentes que integram novas terapias como os agentes anti-CGRP e seu receptor (Ailani et al., 2021). Além disso, é o único medicamento oral com aprovação específica do U.S. Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento da migrânea crônica. Em estudos clínicos pivotais como MIGR-001 e MIGR-002, topiramato na dose de 100 mg/dia reduziu em 46% os dias mensais de cefaleia migranosa em comparação com 20% no grupo placebo (Brandes et al., 2004; Silberstein et al., 2004). O NNT para redução $\geq 50\%$ na frequência das crises situa-se entre 2,4 e 3,6 (Brandes et al., 2004; Diener et al., 2004). Do ponto de vista farmacodinâmico, seu perfil de ação é complexo, envolvendo o bloqueio de canais de sódio dependentes de voltagem, a modulação alostérica positiva do receptor A do ácido gama-aminobutírico (GABA), o antagonismo de receptores de glutamato do tipo α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propionato (AMPA)/cainato e a inibição fraca das isoenzimas II e IV da anidrase carbônica (Meldrum & Rogawski, 2007).

O valproato também pertence a classe A nas diretrizes da AAN/AHS (Silberstein et al, 2012). Sua eficácia foi evidenciada por estudos como o de Mathew et al. (1995), no qual a administração de divalproato sódico reduziu significativamente a frequência das crises migranosas em comparação ao placebo, com magnitude de efeito semelhante à do topiramato. Os mecanismos de ação, ainda não completamente elucidados na migrânea, envolvem o aumento da atividade GABAérgica (por inibição e aumento da síntese, respectivamente, das enzimas GABA transaminase e ácido glutâmico descarboxilase), o bloqueio de canais de sódio e a modulação da neurotransmissão glutamatérgica (Löscher, 2002).

A amitriptilina, embora classificada como de eficácia provável (classe B), é amplamente empregada na prática clínica, principalmente em pacientes com sintomas comórbidos, como insônia e outras dores crônicas. Em um dos principais estudos que embasam sua eficácia, Couch e Hassanein (1979) observaram redução significativa na frequência das crises migranosas em pacientes que utilizaram AMT em comparação com placebo. Já mais recentemente, um estudo comparativo publicado por Lipton et al. (2011) demonstrou que AMT pode ser tão eficaz quanto outros fármacos de eficácia comprovada, especialmente em subgrupos com componente afetivo associado. Seu efeito antimigranoso é atribuído a um conjunto de ações, incluindo a inibição da recaptação de

serotonina e noradrenalina nos terminais pré-sinápticos, a modulação de canais de sódio e o antagonismo de múltiplos receptores, como os colinérgicos muscarínicos e histamínicos H1 (Gillman, 2007). A nortriptilina (NTP), outro tricíclico frequentemente utilizado como alternativa à amitriptilina devido ao seu melhor perfil de tolerabilidade, também demonstrou eficácia preventiva. Em um estudo prospectivo aberto realizado por Freitag et al. (2008), NTP foi eficaz na redução da frequência e da intensidade das dores migranosa. Embora com menor respaldo de ensaios duplo-cegos, seu uso é amplamente aceito com base em evidência clínica observacional robusta.

Dessa forma, a combinação de fármacos com mecanismos de ação tão robustos e complementares, como a supressão da hiperresponsividade cortical (TPM, AVP) e a modulação de vias serotoninérgicas e noradrenérgicas descendentes da dor (AMT, NTP), configura uma associação farmacológica de alta potência. A adição de um agente nutracêutico como a CoQ10 a essa terapia suscita questionamentos legítimos sobre a plausibilidade de um efeito incremental clinicamente e estatisticamente significativo.

Após 12 semanas de intervenção com 400 mg/dia de CoQ10, Dahri et al constatou que o grupo ativo apresentou redução estatisticamente significativa em todos os desfechos clínicos analisados: houve queda na frequência mensal das crises ($p = 0,018$), na intensidade da dor aferida por escala visual analógica ($p = 0,001$) e na duração média das crises ($p = 0,012$). Tais efeitos foram acompanhados por reduções significativas nos níveis plasmáticos de CGRP ($p = 0,011$) e TNF- α ($p = 0,044$), sem alterações significativas em IL-6 ou IL-10.

Os autores reportaram os seguintes números necessários para tratar (NNT), com base na proporção de pacientes que atingiram redução igual ou superior a 50% nos desfechos clínicos: Frequência das crises: NNT = 3,6; Intensidade da dor: NNT = 2,9; Duração das crises: NNT = 2,4. Esses valores são incomumente baixos para um suplemento nutracêutico, sobretudo como efeito incremental em pacientes já em uso de dois agentes farmacológicos profiláticos de primeira escolha.

A título comparativo, meta-análises recentes sobre o uso da CoQ10 na profilaxia da migrânea, embora demonstrem um efeito estatisticamente significativo, apontam para uma magnitude de benefício mais modesta (Sazali et al., 2021), o que torna os NNTs reportados por Dahri et al. ainda mais divergentes do esperado. O topiramato, por exemplo, apresenta NNTs entre 2,4 e 3,6, conforme já citado (Brandes et al., 2004; Diener et al., 2004). Portanto, a magnitude dos efeitos atribuídos à CoQ10 neste estudo aproxima-se, em descompasso, daquela observada com agentes farmacológicos

consagrados. Tal incongruência entre a natureza do composto e a dimensão do benefício relatado suscita dúvidas metodológicas e requer interpretação cuidadosa. Vários fatores no desenho do estudo podem ter contribuído para uma superestimação dos efeitos atribuídos à CoQ10

Inicialmente, os autores realizaram testes de normalidade (Kolmogorov-Smirnov) para selecionar as técnicas apropriadas, utilizando médias aritméticas para variáveis simétricas e médias geométricas para variáveis assimétricas, como frequência, duração e intensidade das crises de migrânea, bem como os níveis de TNF- α . A comparação entre os grupos no momento basal foi feita por testes *t* independentes e teste do qui-quadrado. Embora a prática de testar diferenças no momento basal não seja mandatória em ensaios randomizados, ela permite avaliar o equilíbrio inicial das amostras.

Um ponto forte da análise estatística reside no uso de análise de covariância (ANCOVA) para comparar as mudanças entre os grupos, ajustando por possíveis confundidores. Esse ajuste refina a precisão das estimativas e controla variações individuais que poderiam interferir nos desfechos. Os testes *t* pareados foram utilizados de forma adequada para avaliar diferenças intra-grupo antes e após a intervenção.

Outro mérito metodológico relevante foi a utilização de randomização estratificada por idade, histórico de profilaxia e tempo de doença, associada ao uso de blocos, estratégia que aumenta a probabilidade de equilíbrio entre os grupos em variáveis prognósticas importantes, especialmente em ensaios com tamanho amostral reduzido (Schulz & Grimes, 2002; Suresh, 2011).

Destaca-se o rigor no processo de mascaramento. O ensaio adotou duplo-cego, com cápsulas de CoQ10 e placebo idênticas em aparência, minimizando o risco de viés de desempenho e detecção por parte de participantes e avaliadores. O placebo foi formulado com amido, um excipiente inerte quimicamente, isento de atividade farmacológica relevante, garantindo que qualquer diferença entre os grupos pudesse ser atribuída à intervenção testada. A posologia foi orientada para administração concomitante às refeições, medida farmacocineticamente adequada para um composto lipossolúvel como a CoQ10, favorecendo sua absorção e uniformizando a biodisponibilidade. Outro aspecto positivo foi a adoção de múltiplas estratégias para monitoramento da adesão: além da contagem física das cápsulas remanescentes nas visitas de acompanhamento, os autores realizaram quantificação sérica de CoQ10, proporcionando uma medida objetiva e independente do cumprimento do regime terapêutico. Essa abordagem combinada confere maior credibilidade aos resultados,

reduzindo a incerteza associada à adesão autorreferida, susceptível a viés de memória e desejabilidade social.

Por outro lado, o estudo de Dahri et al. (2018) não estabeleceu, de forma explícita, um desfecho primário pré-especificado, conduzindo a análise de múltiplos desfechos clínicos e laboratoriais sob o mesmo limiar de significância estatística. Embora o cálculo amostral tenha sido fundamentado nos níveis séricos de CGRP, estimando-se a necessidade de 21 participantes por grupo para detectar uma diferença mínima de 14% entre as médias, com $\alpha=0,05$ e poder de 80%, o que sugere tratar-se do desfecho de maior relevância implícita, tal prioridade não foi formalmente declarada no protocolo nem acompanhada de uma hierarquização analítica que definisse os demais como secundários ou exploratórios. Na prática, o estudo procedeu como se houvesse múltiplos desfechos primários, analisando-os com igual peso e sem qualquer procedimento formal de correção para múltiplas comparações (como Bonferroni, Holm-Bonferroni ou controle da taxa de descobertas falsas). Essa abordagem amplia substancialmente o risco de erro tipo I e levanta questões em relação a interpretação de achados com valores de p limítrofes, como o observado para TNF- α ($p=0,044$), que possivelmente perderia significância após ajustes adequados (Armstrong, 2014).

A ausência de controle da adesão ao tratamento de base é limitante, pois não foram reportadas estratégias para verificar essa aderência aos fármacos profiláticos utilizados na pré-randomização que continuaram durante o ensaio clínico propriamente dito. Melhoras clínicas e reduções nos níveis de CGRP podem estar associados à maior adesão medicamentosa no grupo tratado, e não a um efeito direto da CoQ10. Não foram citadas quais drogas antiepilépticas ou tricíclicos foram usados, nem suas doses iniciais e finais e, portanto, não se sabe se houve diferença estatisticamente significativa das doses médias entre os participantes dos grupos.

A frequência média de crises mensais antes da intervenção com o nutracêutico no grupo tratamento foi de 8,47, contrastando com 6,36 no grupo placebo. Dessa forma, a assimetria de melhora entre os grupos pode representar regressão à média no grupo tratado (Barnett et al., 2005). Outro desequilíbrio basal entre os grupos foi a maior prevalência de história familiar de migrânea no braço placebo (72,7% vs. 43,5%; $p\approx 0,047$), variável não ajustada nos modelos. Como fator potencialmente associado à gravidade e à resposta terapêutica, essa diferença pode ter atuado como confundidor, afetando as estimativas de efeito e reduzindo a validade interna dos resultados.

O estudo adotou análise por protocolo, excluindo sete participantes que não

completaram a intervenção, amparados na afirmação de que “não havia desfechos ausentes”, para justificar a não aplicação da análise por intenção de tratar (ITT). A exclusão de indivíduos randomizados caracteriza perda de dados e rompe o balanceamento obtido pela randomização, favorecendo a permanência de participantes mais aderentes ou responsivos e potencialmente inflando a magnitude do efeito observado. A ausência de ITT reduz a robustez interna e limita a confiabilidade das conclusões. A inclusão de todos os participantes randomizados na análise final estaria alinhada às diretrizes CONSORT, que recomendam a preservação da alocação original.

Outra limitação diz respeito à mensuração da CoQ10 sérica. A utilização de ELISA, embora possível, é menos precisa que a cromatografia líquida de alta eficiência com detecção eletroquímica (HPLC-ECD), método considerado padrão-ouro. Além disso, as concentrações finais relatadas, em torno de 176 ng/mL, ficaram muito abaixo da faixa de referência citada no próprio estudo (500–1500 ng/mL), sugerindo possível inconsistência metodológica ou de unidade de medida, que não foi discutida.

No tocante a validade externa, o estudo incluiu somente pacientes iranianas do sexo feminino, com migrânea episódica, o que reduz substancialmente a aplicabilidade de seus achados.

Por fim, a ausência de análise multivariada aplicada aos desfechos clínicos combinados representa outra fragilidade metodológica, uma vez que tal abordagem poderia fornecer uma estimativa mais integrada e consistente do efeito global da intervenção, ao considerar a interdependência entre os desfechos e controlar simultaneamente múltiplas covariáveis.

A suplementação com CoQ10 só se justifica clinicamente em situações muito específicas, como gestantes, para quem fármacos de primeira linha como topiramato e valproato são contraindicados devido a riscos teratogênicos (Wells et al., 2016), e para pacientes que recusam, por convicção pessoal ou efeitos adversos, o uso de fármacos alopáticos, cientes das limitações de eficácia dos nutracêuticos. Embora existam mecanismos fisiopatológicos plausíveis que justifiquem o uso da CoQ10 como adjuvante no tratamento preventivo da migrânea, incluindo o suporte mitocondrial, a ação antioxidante e a modulação inflamatória periférica, as evidências clínicas disponíveis ainda são escassas, heterogêneas e limitadas por amostras pequenas e falta de desfechos clínicos robustos (Barbanti et al., 2014; Slater et al., 2011; Wells et al., 2016). Assim, seu uso permanece como estratégia complementar, de racional teórico aceitável, porém de eficácia ainda não consolidada. Fora desses cenários, não há justificativa clínica robusta

para prescrição de CoQ10 na Migrânea, principalmente como adjuvante em pacientes já em uso de profiláticos com eficácia estabelecida.

Dessa forma, a magnitude dos efeitos clínicos relatados no estudo de Dahri et al. excede, de forma não plausível, o que se esperaria de um terceiro agente em uma associação composta por TPM ou AVP e AMT ou NTP. A ausência de correção para comparações múltiplas, de análise multivariada como MANOVA, de controle de adesão aos fármacos padronizados, a flutuação espontânea esperada da doença em grupos tratamento e controle heterogêneos, e a ausência da análise por intenção de tratar, entre outros fatores, reforçam a necessidade de cautela diante da redução dos níveis de CGRP nas pacientes tratadas com CoQ10.

Para investigações futuras, recomenda-se que ensaios clínicos sobre o uso de CoQ10 na migrânea adotem um desfecho primário claramente definido e hierarquização analítica para controle de comparações múltiplas, ampliem o tamanho amostral e a diversidade populacional, utilizem análise por intenção de tratar com imputação de dados ausentes, padronizem a profilaxia de base ou testem o suplemento em monoterapia, empreguem modelos estatísticos adequados ao tipo de desfecho, realizem medições laboratoriais com métodos de referência como HPLC-ECD e mantenham seguimento prolongado.

6.1.2 Matin et al (2022)

Matin et al. (2022) conduziram um ensaio clínico randomizado, controlado, paralelo, em Isfahan, Irã, publicado na *Neurological Sciences* (fator de impacto de 2,4), objetivando avaliar os efeitos combinados da suplementação diária com vitamina B12 (1 mg) e magnésio (250 mg) associada a um programa de exercícios intervalados de alta intensidade (HIIT) sobre a gravidade clínica da migrânea e sobre os níveis plasmáticos do CGRP em mulheres com idade entre 20 e 50 anos, diagnosticadas com migrânea episódica ou crônica segundo os critérios da *International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition (ICHD-2)*. O estudo recrutou inicialmente 80 mulheres, das quais 60 preencheram critérios de inclusão e exclusão, sendo distribuídas em quatro grupos (HIIT, suplementação, HIIT + suplementação e controle sem intervenção) e acompanhadas por um período de oito semanas. Foram avaliadas a frequência, duração e intensidade das cefaleias migranosas, a qualidade de vida por meio da *Migraine Disability Assessment Scale (MIDAS)*, além dos níveis plasmáticos de CGRP aferidos por método

ELISA.

O magnésio exerce efeitos profiláticos na migrânea por sua atuação como modulador da excitabilidade neuronal, especialmente por meio do bloqueio do receptor de glutamato NMDA (N-metil-D-aspartato), impedindo o influxo neuronal de cálcio (Vecchia & Pietrobon, 2012). Sua deficiência promove aumento da hiperresponsividade cortical e da transmissão nociceptiva trigeminal, com conseqüente liberação exacerbada de peptídeos pró-nociceptivos, como substância P e CGRP (Mauskop & Varughese, 2012). Também inibe a agregação plaquetária e a liberação de tromboxano A₂, com possível impacto na neuroinflamação meníngea (Chiu et al., 2016). Baixas concentrações séricas e eritrocitárias de magnésio foram identificadas em subgrupos de pacientes migranosos, sugerindo que sua reposição pode ser benéfica, sobretudo na presença de hipomagnesemia basal (Sarchielli et al., 1992).

Paralelamente, o estudo realizou uma análise computacional inovadora baseada em bioinformática, utilizando bases de dados como GEO (Gene Expression Omnibus), STRING e Cytoscape. Por meio da determinação de genes hub com uso desses softwares, os autores inferiram que IL6 e CGRP são importantes componentes da fisiopatologia da migrânea. Adicionalmente, foram usados métodos farmacofóricos e de docking molecular para avaliar e confirmar a potencial interação da vitamina B12 com os mediadores inflamatórios CGRP e IL-6.

Embora o artigo relate resultados substancialmente positivos, indicando reduções acentuadas e rápidas na gravidade clínica da migrânea e nas concentrações de CGRP em todos os grupos tratados, principalmente no grupo combinado (HIIT + suplementação), uma análise crítica mais rigorosa revela diversas limitações que comprometem a validade interna e externa desses achados.

Essas reduções foram descritas com base em valores-p, mas sem a apresentação de intervalos de confiança e medidas de efeito, como tamanho de efeito de Cohen ou η^2 , o que limita a interpretação clínica e estatística da magnitude dos efeitos observados.

Uma limitação metodológica significativa do estudo consiste na ausência de apresentação dos valores numéricos e unidade de expressão obtidos nas análises laboratoriais de CGRP, com fornecimento apenas de gráficos do tipo boxplot, sem disponibilizar explicitamente médias e desvios padrão. Tal prática impede uma avaliação objetiva e independente da magnitude real das alterações relatadas, impossibilitando a reprodutibilidade e dificultando futuras metanálises (Higgins et al., 2022).

A ausência de um grupo placebo representa outra fragilidade metodológica. O

grupo controle descrito pelos autores não recebeu qualquer intervenção, deixando o estudo altamente susceptível a vieses atribuíveis ao efeito placebo, particularmente relevante em intervenções com componentes subjetivos intensos, como ocorre com exercícios físicos e suplementos nutricionais (Colloca & Barsky, 2020; Enck et al., 2013; Finniss et al., 2010).

A amostra total ($n = 60$) foi calculada com base em um poder estatístico de 90% e nível de significância de 5%, embora não tenham sido apresentados os parâmetros específicos utilizados no cálculo, como tamanho do efeito ou desvio padrão esperado. A ausência dessa informação compromete a reprodutibilidade do dimensionamento amostral.

Outra limitação é a ausência de controle estatístico para possíveis confundidores, como idade, IMC, percentual de gordura e idade de início da migrânea, apesar dessas variáveis terem sido coletadas. A análise de covariância, por exemplo, seria uma alternativa mais robusta para ajustar os efeitos das intervenções levando em conta essas covariáveis. O estudo não esclarece se houve correção para múltiplas comparações. Ao avaliar simultaneamente diversos desfechos (CGRP, MIDAS, frequência, duração e intensidade das crises), a ausência de correção para comparações múltiplas aumenta significativamente o risco de erros do tipo I (falso-positivos), potencialmente inflacionando os achados positivos relatados (Armstrong, 2014). Também não foi descrita explicitamente uma análise por intenção de tratar (ITT), padrão ouro em ensaios clínicos randomizados.

A mensuração do CGRP plasmático foi realizada por ELISA (EASTBIOPHARM), porém o estudo não apresenta informações essenciais para a validação analítica do método, como limite de detecção (LOD/LOQ), coeficientes de variação intra e interensaio, procedimentos de calibração ou controle de qualidade. Além disso, não houve controle ou relato de variáveis pré-analíticas potencialmente críticas para a interpretação dos resultados, incluindo o momento da coleta em relação à crise ou ao período interictal, estado de jejum, tipo de tubo utilizado (ex.: EDTA, heparina), nem se foram utilizados aditivos ou inibidores de proteases. A ausência desses controles pode introduzir variabilidade significativa e comprometer a confiabilidade das concentrações de CGRP observadas.

Clinicamente, as reduções drásticas na frequência, intensidade e duração das crises migranosas relatadas por Marin e colaboradores são questionáveis, especialmente quando comparadas à eficácia moderada (entre 30–50%) das principais drogas

preventivas estabelecidas pela literatura, como topiramato, propranolol, valproato e amitriptilina (Ashina et al., 2021). Nem mesmo terapias modernas como anticorpos monoclonais anti-CGRP (erenumabe, fremanezumabe, galcanezumabe), que possuem alvos farmacológicos altamente específicos, demonstram uma eficácia de magnitude comparável em períodos tão curtos quanto oito semanas (Edvinsson et al., 2018; Goadsby et al., 2017). Isso sugere fortemente que os resultados podem ter sido amplificados por fatores como efeito placebo, especialmente dada a falta de cegamento adequado, já que as participantes inevitavelmente reconheciam o grupo a que pertenciam (Price et al., 2008).

Outro aspecto crítico é a curta duração do estudo, limitada a dois meses. Esse período não permite afirmar que os benefícios sejam sustentáveis, sendo altamente provável que parte dos efeitos observados sejam explicáveis por regressão à média, fenômeno estatístico no qual indivíduos selecionados por apresentarem maior gravidade tendem naturalmente a retornar para níveis menos extremos ao longo do tempo (Barnett et al., 2005). Essa limitação é particularmente relevante no contexto de condições flutuantes como a migrânea.

No tocante à análise computacional, embora inovadora e interessante do ponto de vista teórico, apresenta limitações intrínsecas importantes que não foram discutidas pelos autores. Métodos computacionais baseados exclusivamente em análises de expressão gênica e docking molecular fornecem apenas inferências preliminares sobre possíveis mecanismos moleculares e interações moleculares diretas *in vitro*. Esses resultados, embora valiosos para gerar hipóteses, não asseguram que os efeitos observados clinicamente sejam efetivamente mediados pelos mecanismos moleculares propostos, especialmente sem validação experimental direta em modelos biológicos mais robustos, como culturas celulares ou modelos animais (Sliwoski et al., 2014). Ressalta-se que no estudo foi enfatizada a análise “*in silico*” em detrimento dos aspectos clínicos, terapêuticos e inflamatórios.

Destaca-se positivamente o uso da curva ROC para avaliação do potencial diagnóstico do CGRP como biomarcador para migrânea. A área sob a curva (AUC = 0,9201; IC95%: 0,8079 a 1,000; $p = 0,0005$) foi adequadamente apresentada e sugere excelente acurácia diagnóstica. No entanto, a especificidade e sensibilidade encontradas são desproporcionalmente elevadas, principalmente para uma doença multifatorial de grande complexidade fisiopatológica, o que sugere fortemente que múltiplos biomarcadores seriam necessários para um diagnóstico ou monitoramento clínico

certeiros (Ashina et al., 2021).

Curiosamente, os autores utilizaram a ICHD-2 em detrimento da ICHD-3 durante o processo diagnóstico na fase de recrutamento do ensaio clínico.

Assim, os resultados do estudo de Marin et al. (2022), como a redução do CGRP nos grupos intervenção precisam ser interpretados com cautela, dado o alto risco de vieses metodológicos e estatísticos. Os achados podem ter sido influenciados por efeito placebo, regressão à média, ausência de cegamento adequado e limitações intrínsecas às análises computacionais empregadas, além de ausência de métodos estatísticos mais robustos como ANCOVA e modelos mistos, falta de medidas de efeito, de controle de confundimento e a apresentação incompleta dos resultados estatísticos. Futuros ensaios clínicos incluindo desenho metodológico rigoroso, maior tempo de acompanhamento e tamanho amostral, grupo placebo e cegamento adequado, análises estatísticas apropriadas e validações biológicas complementares serão essenciais para confirmar ou refutar a eficácia real da combinação de suplementação e/ou exercícios físicos intervalados proposta pelos autores na redução de inflamação sistêmica.

6.2 Discussão da meta-análise:

A presente meta-análise combinou os resultados dos estudos de Dahri et al. (2018) e Marin et al. (2022), buscando avaliar o impacto de diferentes intervenções sobre os níveis séricos de CGRP em pacientes com migrânea. A análise conjunta indicou uma diferença média combinada de -16,47 pg/mL, sugerindo um potencial benefício clínico das intervenções em comparação aos respectivos grupos controle. Entretanto, o intervalo de confiança do efeito combinado apresentou grande amplitude e incluiu o valor nulo (IC 95%: [-46,36; 13,42]), o que indica ausência de significância estatística no resultado agregado.

A discrepância entre o resultado estatisticamente significativo relatado pelos autores dos estudos e a ausência dessa significância quando os dados são recalculados para a meta-análise decorrem, sobretudo, de diferenças na forma como são estimados o tamanho de efeito e seu erro-padrão. Nos estudos originais, é comum empregar comparações intra-grupo (pré-tratamento vs. pós-tratamento no mesmo grupo) ou modelos estatísticos que incorporam diretamente a correlação entre as medidas do mesmo indivíduo. Essa correlação, geralmente elevada, reduz a variabilidade residual, levando a um desvio-padrão menor e, portanto, a um erro-padrão mais baixo. Com isso,

o intervalo de confiança se estreita e a probabilidade de se atingir significância estatística aumenta.

Na meta-análise, contudo, a estimativa do efeito é padronizada para permitir comparabilidade entre estudos, utilizando a chamada diferença-das-diferenças: a variação média no grupo intervenção menos a variação média no grupo controle. Esse método agrega a incerteza de ambos os grupos, pois combina suas variâncias, em vez de explorar apenas a variação interna de um único grupo. O resultado é um erro-padrão maior, pois há a soma dos desvios-padrão dos dois grupos. Quando a correlação pré-pós não é reportada, é necessário imputar um valor plausível (por exemplo, $r = 0,5$), o que, por ser conservador, tende a aumentar ainda mais o erro-padrão e ampliar o intervalo de confiança.

Assim, a significância detectada em um estudo isolado pode desaparecer quando seus dados são reprocessados no formato exigido pela meta-análise (Higgins et al., 2023). Isso não indica erro ou perda de validade, mas sim o uso de um método mais rigoroso e comparável, que sacrifica poder estatístico individual em troca de maior consistência e robustez das conclusões quando se integram múltiplas fontes de evidência.

Um aspecto positivo desta meta-análise foi a ausência de heterogeneidade estatística ($I^2 = 0\%$, $p = 0,3636$), o que sugere consistência interna dos resultados dos estudos incluídos. Apesar disso, ressalta-se que a ausência de heterogeneidade estatística não elimina a relevância das importantes diferenças metodológicas existentes entre os dois estudos avaliados. Entre essas diferenças, destacam-se especialmente os tipos distintos de intervenção e controle. Enquanto Dahri et al. (2018) utilizaram Coenzima Q10 isoladamente e grupo placebo como controle, Marin et al. (2022) aplicaram suplementação combinada de vitamina B12 e magnésio, com grupo controle sem intervenção alguma. Essas disparidades são metodologicamente relevantes, pois a ausência de placebo no segundo estudo pode superestimar os resultados devido ao conhecido efeito placebo em pacientes com migrânea, uma condição fortemente influenciada por expectativas e efeito psicológico dos tratamentos (Colloca & Benedetti, 2005).

No estudo conduzido por Dahri et al. (2018), foram avaliados múltiplos desfechos, incluindo redução dos níveis séricos de CGRP, TNF- α , IL-6 e IL-10, além da frequência, intensidade e duração das crises migranosas, totalizando sete comparações independentes ($k = 7$). Considerando esse número de testes, a aplicação do método de Bonferroni implica

um nível de significância ajustado de α para 0,007 (α/k ; $0,05/7 \approx 0,007$). Assim, embora o estudo tenha reportado redução de TNF- α com valor de $p = 0,044$, esse resultado perde a significância estatística após esse ajuste, o que ressalta a necessidade de cautela na interpretação dos achados frente ao risco aumentado de erro tipo I em análises com múltiplos desfechos (Bland, J. M., & Altman, D. G., 1995). Marin et al. (2022) não dosaram citocinas plasmáticas em nenhum momento ou grupo do estudo. Por conseguinte, não foi possível identificar citocinas específicas como biomarcadores prognósticos ou preditivos de resposta ao tratamento preventivo da migrânea.

Na interface clínico-inflamatória, a redução nos níveis de CGRP correlacionou-se fortemente, em ambos os estudos, com a diminuição na frequência, duração e intensidade das crises migranosas. Esses resultados nos estudos individuais reforçam a hipótese de que intervenções antioxidantes e anti-inflamatórias podem desempenhar papel importante na fisiopatologia da migrânea, possivelmente por atenuar mecanismos neuroinflamatórios associados à ativação trigeminovascular (Barbanti et al., 2014; Mauskop & Varughese, 2012; Slater et al., 2011; Wells et al., 2016). Entretanto, permanece indefinida a real magnitude desses efeitos e seu significado clínico geral, devido à limitação dos estudos disponíveis e da própria meta-análise realizada.

Dahri et al. (2018) selecionou apenas pacientes com migrânea episódica. Os critérios de inclusão de Marin et al. (2022) não foram claros, mas permitiram inclusão de pacientes com migrânea crônica e episódica. No entanto, não houve qualquer análise de subgrupo quanto à frequência de dias de cefaleia por mês nesse estudo. Portanto, não foi possível avaliar a possível relação entre reversão da forma crônica para episódica e redução de biomarcadores inflamatórios plasmáticos.

Nenhum dos dois ensaios clínicos avaliaram ou mesmo mencionaram aspectos psiquiátricos. Ambos excluíram doenças cardiovasculares. Desse modo, não pode ser afirmado potenciais implicações sistêmicas da modulação inflamatória induzida pelo tratamento, como redução do risco cardiovascular e efeitos benéficos em manifestações e comorbidades psiquiátricas.

Destaca-se a importância fundamental da utilização de medicamentos de primeira linha no tratamento medicamentoso preventivo da migrânea na avaliação da redução de marcadores inflamatórios plasmáticos, especialmente os anticorpos monoclonais dirigidos contra o CGRP ou seu receptor (CALCRL), bem como os gepantes, devido à sua ação direta sobre o sistema trigeminovascular e, portanto, sobre a inflamação neurogênica, considerada a via final comum da fisiopatologia da migrânea (Ashina et al.,

2021; Goadsby et al., 2017; Edvinsson, 2019). Coincidentemente, quase todos os artigos encontrados nas pesquisas realizadas nas bases PubMed e Embase, com os descritores padronizados e operadores booleanos utilizados, envolveram intervenções medicamentosas com nutracêuticos, em sua maioria sem eficácia documentada, de acordo com as diretrizes da AAN e da AHS, conforme diretrizes de Silberstein et al. (2012). Essas intervenções que não foram incluídas nesta meta-análise também não são recomendadas por outras diretrizes internacionais como a IHS, CHS, EFNS, EHF e do NICE (Evers et al., 2009; NICE, 2021; Olesen et al., 2018; Pringsheim et al., 2012)

Os ensaios clínicos participantes do presente estudo se limitaram a nutraceuticos, com evidência de qualidade baixa a moderada no tratamento modificador da migrânea (Silberstein et al., 2012). Não houve sequer um único estudo com dosagem de biomarcadores inflamatórios plasmáticos antes e depois de intervenção medicamentosa, com fármacos de eficácia comprovada ou provável, para o tratamento profilático da migrânea. Não foi possível, dessa forma, comparar os efeitos anti-inflamatórios entre diferentes classes farmacológicas (como anticorpos anti-CGRP, gepantes, tricíclicos, drogas antiepilépticas, betabloqueadores e nutracêuticos).

As principais limitações desta revisão consistem na utilização de somente dois estudos, sendo que ambos apresentaram baixa qualidade metodológica com alto risco de viés no RoB 2. Com apenas dois ensaios disponíveis, não foi possível realizar análise de sensibilidade para isolar o impacto do viés sobre as estimativas. A realização de análises de sensibilidade em meta-análises pressupõe a disponibilidade de um número mínimo de estudos, pois o procedimento geralmente envolve a exclusão de um ou mais ensaios para verificar a robustez das estimativas. Com apenas dois artigos, a remoção de qualquer estudo inviabilizaria a comparação, razão pela qual não foi possível aplicar tal estratégia neste trabalho.

Destaca-se também que as estimativas das médias e desvios padrão do estudo de Marin et al. foram realizadas via extração visual dos boxplots usando o método de Wang et al. (2014), técnica adequada, mas passível de pequenas imprecisões.

Apesar da presente meta-análise ter incluído apenas dois estudos elegíveis, optou-se por realizar a síntese quantitativa dos resultados, considerando a ausência de heterogeneidade entre os ensaios, a comparabilidade dos desfechos avaliados e a relevância clínica do tema. Conforme descrito no *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, a ausência de significância estatística em uma revisão sistemática não implica, necessariamente, que não haja efeito. Tal resultado pode resultar

de limitações metodológicas nos estudos primários, heterogeneidade ou insuficiência de evidências para conclusões robustas (Higgins et al., 2022).

7. CONCLUSÃO

Sugere-se a realização de novos estudos randomizados controlados com placebo, metodologicamente homogêneos, com amostras maiores, por períodos mais extensos, com baixo risco de viés no RoB 2, visando confirmar ou refutar o efeito da intervenção aqui avaliadas, ou seja, redução de biomarcadores inflamatórios plasmáticos em paciente com migrânea submetidos a tratamento preventivo medicamentoso de eficácia comprovada a possível. Recomenda-se, portanto, que futuros estudos incluam geração e ocultação adequadas da sequência de alocação, garantindo grupos comparáveis no início do estudo; manutenção do cegamento de participantes, profissionais e avaliadores, com uso de placebo indistinguível ou controle ativo equivalente; perdas de seguimento mínimas (<5%) e equilibradas entre grupos, com justificativas claras e imputação apropriada de dados ausentes; mensuração padronizada e validada dos desfechos, preferencialmente objetiva e realizada por avaliadores cegos; e relato completo de todos os desfechos previstos em protocolo registrado previamente, independentemente da significância estatística (Higgins et al., 2022; Sterne et al., 2019). Além desses domínios, a qualidade metodológica é fortalecida quando o estudo apresenta análise multivariada ajustando para potenciais confundidores, correção para múltiplas comparações quando há diversos desfechos ou análises secundárias, definição clara e pré-especificada do desfecho primário e adoção da análise por intenção de tratar, que preserva os benefícios da randomização (Moher et al., 2010; Schulz et al., 2010).

Embora na literatura científica sobre migrânea não existam estudos metodologicamente rigorosos com fármacos de primeira linha que realizem mensuração seriada de biomarcadores inflamatórios, isto é, com coleta antes e depois do tratamento medicamentoso, na psiquiatria, área afim, tal abordagem já está consolidada, especialmente no transtorno depressivo maior (TDM), esquizofrenia e transtorno bipolar. No TDM, meta-análises como a de Köhler et al. (2017) e Lombardi et al. (2022) mostram reduções significativas de IL-6 e TNF- α após uso de antidepressivos, enquanto Gasparini et al. (2022) indicam que níveis basais elevados de PCR e IL-8 se associam a menor resposta clínica, sugerindo utilidade prognóstica. Na esquizofrenia, Miller et al. (2011) e

Marcinowicz et al. (2021) evidenciam quedas de IL-6 e TNF- α após antipsicóticos, confirmadas por séries longitudinais como a de Luo et al. (2019). No transtorno bipolar, Uyanik et al. (2015) observaram diminuições de TNF- α , IFN- γ , IL-6 e PCR após tratamento agudo, e revisões sobre o lítio (Nassar et al., 2014) descrevem perfil anti-inflamatório sustentado. Essa disparidade ressalta que, enquanto na psiquiatria os desenhos pré e pós com biomarcadores são comuns e já sintetizados em revisões sistemáticas, na migrânea os poucos trabalhos existentes são esparsos, heterogêneos e metodologicamente limitados, caracterizando uma lacuna relevante de conhecimento e oportunidade de avanço científico.

Conclui-se que esta meta-análise pode ser considerada uma contribuição exploratória e preliminar ao entendimento dos possíveis efeitos da profilaxia medicamentosa da migrânea sobre biomarcadores inflamatórios plasmáticos, fornecendo uma base inicial para estimular futuras pesquisas que possam abordar de maneira mais definitiva tais questões.

8. FINANCIAMENTO

A presente meta-análise não recebeu financiamento de agências públicas, instituições privadas ou organizações sem fins lucrativos, tendo sido conduzida de maneira autônoma, sem vínculos financeiros que pudessem influenciar seus resultados. O autor não recebeu bolsa de estudo ou auxílio institucional para a realização desta pesquisa.

REFERÊNCIAS

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2021). *Cellular and molecular immunology* (10th ed.). Elsevier.
- Akerman, S., Holland, P. R., & Goadsby, P. J. (2011). Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine. *Nature Reviews Neuroscience*, *12*(10), 570–584. <https://doi.org/10.1038/nrn3057>
- Ailani, J., Blumenfeld, A. M., Tepper, S. J., Robbins, M. S., Burch, R. C., Friedman, D. I., & American Headache Society. (2023). American Headache Society consensus statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice, 2023. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, *63*(4), 557–581. <https://doi.org/10.1111/head.14509>
- Ailani, J., Burch, R. C., & Robbins, M. S. (2021). The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, *61*(7), 1021–1039. <https://doi.org/10.1111/head.14153>
- American Academy of Neurology. (2012). Evidence-based guideline update: Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults. *Neurology*, *78*(17), 1337–1345. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182535d20>
- American Headache Society. (2021a). The American Headache Society consensus statement: Integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, *61*(1), 1–4. <https://doi.org/10.1111/head.14036>
- American Headache Society. (2021b). The American Headache Society position statement on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, *61*(7), 1021–1039. <https://doi.org/10.1111/head.14153>
- Antal, A., Temme, J., Nitsche, M. A., Varga, E. T., Lang, N., & Paulus, W. (2005). Altered motion perception in migraineurs: Evidence for interictal cortical hyperexcitability. *Cephalalgia*, *25*(10), 788–794. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2005.00948.x>
- Armstrong, R. A. (2014). When to use the Bonferroni correction. *Ophthalmic & Physiological Optics*, *34*(5), 502–508. <https://doi.org/10.1111/opo.12131>
- Ashina, M., Bendtsen, L., Jensen, R., Schifter, S., & Olesen, J. (2000). Evidence for increased plasma levels of calcitonin gene-related peptide in migraine outside of attacks. *Pain*, *86*(1–2), 133–138. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(00\)00236-6](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(00)00236-6)

- Ashina, M., Dodick, D. W., Goadsby, P. J., & Silberstein, S. D. (2021a). Migraine: Pathophysiology, diagnosis and management. *The Lancet*, 397(10283), 1496–1510. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32388-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32388-1)
- Ashina, M., Katsarava, Z., Do, T. P., Buse, D. C., Pozo-Rosich, P., Özge, A., & Krymchantowski, A. V. (2021b). Migraine: Epidemiology and systems of care. *The Lancet*, 397(10283), 1485–1495. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32160-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32160-7)
- Ashina, M., Phul, R., Khodaie, M., Florea, I., Doležil, D., Lickliter, J., Galic, M., Cady, R., Stroud, D., Reuter, U., de la Torre, E. R., Wirth, R., Mikol, D. D., Klatt, J., Didelija, I. C., Oakes, T. M., Lipsius, S., Port, M. D., Cernuda-Morollón, E., . . . Throup, A. (2024). A monoclonal antibody to PACAP for migraine prevention. *New England Journal of Medicine*, 391(9), 800–809. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2314577>
- Avenali, M., Tozzi, M., Penatti, A. E., & Martinelli, D. (2021). Headache induced by cytokine therapies: Review of the literature and pathophysiological considerations. *Frontiers in Neurology*, 12, Article 654451. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.654451>
- Barbanti, P., Fofi, L., Aurilia, C., Egeo, G., & Caprio, M. (2014). The role of mitochondrial abnormalities in migraine: Current knowledge and future perspectives. *Current Pain and Headache Reports*, 18(6), Article 421. <https://doi.org/10.1007/s11916-014-0421-8>
- Barnett, A. G., van der Pols, J. C., & Dobson, A. J. (2005). Regression to the mean: What it is and how to deal with it. *International Journal of Epidemiology*, 34(1), 215–220. <https://doi.org/10.1093/ije/dyh299>
- Bland, J. M., & Altman, D. G. (1995). Multiple significance tests: The Bonferroni method. *BMJ*, 310(6973), 170. <https://doi.org/10.1136/bmj.310.6973.170>
- Blumenfeld, A. M., Varon, S. F., Wilcox, T. K., Buse, D. C., Kawata, A. K., Manack, A., Goadsby, P. J., & Lipton, R. B. (2011). Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: Results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalalgia*, 31(3), 301–315. <https://doi.org/10.1177/0333102410381145>
- Brandes, J. L., Saper, J. R., Diamond, M., Couch, J. R., Lewis, D. W., Schmitt, J., Neto, W., Schwabe, S., & Jacobs, D. (2004). Topiramate for migraine prevention: A randomized controlled trial. *JAMA*, 291(8), 965–973. <https://doi.org/10.1001/jama.291.8.965>
- Burstein, R., Jakubowski, M., & Rauch, S. D. (2015). The science of migraine. *The Journal of Vestibular Research*, 25(3–4), 219–229. <https://doi.org/10.3233/VES-150564>
- Burstein, R., Nosedà, R., & Borsook, D. (2015). Migraine: Multiple

processes, complex pathophysiology. *The Journal of Neuroscience*, 35(17), 6619–6629. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0373-15.2015>

Buse, D. C., Fanning, K. M., Reed, M. L., Bostic, R., Dodick, D. W., Schwedt, T. J., & Lipton, R. B. (2020). Cost of health care for patients with migraine: A population-based study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 60(4), 821–834. <https://doi.org/10.1111/head.13719>

Buse, D. C., Manack, A., Serrano, D., Turkel, C., & Lipton, R. B. (2010). Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 81(4), 428–432. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.192492>

Buse, D. C., Manack, A., Serrano, D., Turkel, C., & Lipton, R. B. (2013). Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *Headache*, 50(1), 40–51.

Buse, D. C., Manack, A. N., Fanning, K. M., Serrano, D., Reed, M. L., Turkel, C. C., & Lipton, R. B. (2012). Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: Results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 52(10), 1456–1470. <https://doi.org/10.1111/head.12082>

Caronna, E., Ballvé, A., Llauradó, A., Gallardo, V. J., Guillén, M., & Pozo-Rosich, P. (2022). Headache as a persistent symptom of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*, 42(5), 476–485. <https://doi.org/10.1177/03331024221092242>

Cen, J., Steiner, T. J., Wang, S.-J., Vos, T., & GBD 2021 Headache Collaborators. (2024). Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2021: An analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Journal of Headache and Pain*, 25(1), Article 96. <https://doi.org/10.1186/s10194-024-01724-7>

Cernuda-Morollón, E., Larrosa, D., Ramón, C., Vega, J., Martínez-Cambor, P., & Pascual, J. (2013). Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. *Neurology*, 81(14), 1191–1196. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a6cb72>

Charles, A. (2018). The pathophysiology of migraine: Implications for clinical management. *The Lancet Neurology*, 17(2), 174–182. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30435-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30435-0)

Charles, A. (2022a). Advances in the understanding of migraine mechanisms and treatment. *Nature Reviews Neurology*, 18(4), 197–210. <https://doi.org/10.1038/s41582-022-00622-4>

Charles, A. (2022b). Migraine: A brain state. *Current Opinion in Neurology*, 35(3), 301–306. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000001053>

Charles, A. (2022c). The CGRP pathway in migraine: From discovery to therapy. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 62(2), 257–265. <https://doi.org/10.1111/head.14219>

Charles, A. (2022d). The pathophysiology of migraine: Implications for clinical management. *The Lancet Neurology*, 21(4), 284–294. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00346-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00346-4)

Chever, O., Zerimech, S., Scalmani, P., Lemaire, L., Desroches, M., Fattal, D., Aimar, A., Ba-Charvet, K. T. N., Bar-David, D., Broix, L., Chafai, M., Cohen-Tannoudji, M., Debant, M., Gouty-Colomer, L., Kolb, J.-P., Maily, P., Meunier, C., Monconduit, L., Monteil, A., . . . Mantegazza, M. (2021). Initiation of migraine-related cortical spreading depolarization by hyperactivity of GABAergic neurons and NaV1.1 channels. *The Journal of Clinical Investigation*, 131(21), Article e142203. <https://doi.org/10.1172/JCI142203>

Chiu, H. Y., Yeh, T. H., Huang, Y. C., & Chen, P. Y. (2016). Effects of intravenous and oral magnesium on reducing migraine: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Physician*, 19(1), E97–E112.

Christensen, R. H. B., Younis, S., Deen, M., Khan, S., & Ashina, M. (2022). Biomarkers of migraine: An update on cerebrospinal fluid and blood findings. *Current Opinion in Neurology*, 35(3), 303–310. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000001064>

Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed.). Lawrence Erlbaum Associates.

Colloca, L., & Barsky, A. J. (2020). Placebo and nocebo effects. *The New England Journal of Medicine*, 382(6), 554–561. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1907805>

Colloca, L., & Benedetti, F. (2005). Placebos and painkillers: Is mind as real as matter? *Nature Reviews Neuroscience*, 6(7), 545–552. <https://doi.org/10.1038/nrn1705>

Colman, I., Friedman, B. W., Brown, M. D., Roberts, D. E., Rowe, B. H., & Campbell, S. G. (2008). Parenteral dexamethasone for acute severe migraine headache: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Academic Emergency Medicine*, 15(12), 1223–1233. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2008.00269.x>

Coppola, G., Di Lorenzo, C., Parisi, V., Serrao, M., Di Lorenzo, G., Pierelli, F., & Schoenen, J. (2013). Lateral inhibition in visual cortex of migraine patients between attacks. *The Journal of Headache and Pain*, 14, Article 20. <https://doi.org/10.1186/1129-2377-14-20>

Coppola, G., Di Lorenzo, C., Schoenen, J., & Pierelli, F. (2013). Habituation and sensitization in primary headaches. *The Journal of Headache and Pain*, 14(1), Article 65. <https://doi.org/10.1186/1129-2377-14-65>

- Coppola, G., Pierelli, F., & Schoenen, J. (2007a). Habituation and migraine. *Cephalalgia*, 27(12), 1360–1366. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01476.x>
- Coppola, G., Pierelli, F., & Schoenen, J. (2007b). Is the cerebral cortex hyperexcitable or hyperresponsive in migraine? *Cephalalgia*, 27(12), 1427–1439. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01466.x>
- Costello, H., Gould, R. L., Abrol, E., & Howard, R. (2019a). Systematic review and meta-analysis of the association between peripheral inflammatory cytokines and generalised anxiety disorder. *BMJ Open*, 9(4), Article e027925. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027925>
- Costello, H., Gould, R. L., Abrol, E., Howard, R., & Livingston, G. (2019b). Systematic review and meta-analysis of the association between peripheral inflammatory markers and specific cognitive domains in depression. *Journal of Affective Disorders*, 246, 132–143. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.12.098>
- Couch, J. R., & Hassanein, R. S. (1979). Amitriptyline in migraine prophylaxis. *Archives of Neurology*, 36(11), 695–699. <https://doi.org/10.1001/archneur.1979.00500470055006>
- Creswell, J. W., & Creswell, J. D. (2018). *Research design: Qualitative, quantitative, and mixed methods approaches* (5th ed.). Sage Publications.
- Dahri, M., Tarighat-Esfanjani, A., Asghari-Jafarabadi, M., & Hashemilar, M. (2019). Oral coenzyme Q10 supplementation in patients with migraine: Effects on clinical features and inflammatory markers. *Nutritional Neuroscience*, 22(9), 607–615. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2017.1421039>
- Dantzer, R., O'Connor, J. C., Freund, G. G., Johnson, R. W., & Kelley, K. W. (2008). From inflammation to sickness and depression: When the immune system subjugates the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(1), 46–56. <https://doi.org/10.1038/nrn2297>
- de Tommaso, M., Ambrosini, A., Brighina, F., Coppola, G., Perrotta, A., Pierelli, F., & Schoenen, J. (2014). Altered processing of sensory stimuli in patients with migraine. *Nature Reviews Neurology*, 10(3), 144–155. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.14>
- Dehghani, N., Peyrache, A., Telenczuk, B., Le Van Quyen, M., Halgren, E., Cash, S. S., Hatsopoulos, N. G., & Destexhe, A. (2016). Dynamic balance of excitation and inhibition in human and monkey neocortex. *Scientific Reports*, 6, Article 23176. <https://doi.org/10.1038/srep23176>
- DerSimonian, R., & Laird, N. (1986). Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials*, 7(3), 177–188. [https://doi.org/10.1016/0197-2456\(86\)90046-2](https://doi.org/10.1016/0197-2456(86)90046-2)

- Diener, H. C., Tfelt-Hansen, P., Dahlföf, C., Láinez, M. J., Sandrini, G., Wang, S. J., Neto, W., Fields, M., & Saper, J. R. (2004). Topiramate in migraine prophylaxis: Results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. *Journal of Neurology*, *251*(8), 943–950. <https://doi.org/10.1007/s00415-004-0464-6>
- Dobrescu, A. I., Hampe, C. G. E., van der Heijden, B. G. J. M. S., de Bruijn, J. W., & van Dongen, R. T. M. (2021). Restricting evidence syntheses of interventions to English-language publications appears to have little impact on effect estimates and conclusions of systematic reviews. *Journal of Clinical Epidemiology*, *137*, 76–86. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.03.018>
- Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Reim, E. K., & Lanctôt, K. L. (2010). A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biological Psychiatry*, *67*(5), 446–457. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.033>
- ECRI Institute. (2021). *Drugs and devices for migraine prevention*. Agency for Healthcare Research and Quality (US). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576984/>
- Edvinsson, L. (2019). The trigeminovascular pathway: Role of CGRP and CGRP receptors in migraine. *Headache*, *59*(2), 33–40. <https://doi.org/10.1011/head.13456>
- Edvinsson, L., Haanes, K. A., Warfvinge, K., & Krause, D. N. (2018). CGRP as the target of new migraine therapies – successful translation from bench to clinic. *Nature Reviews Neurology*, *14*(6), 338–350. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0003-1>
- Enache, D., Pariante, C. M., & Mondelli, V. (2019). Markers of central inflammation in major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of studies examining cerebrospinal fluid, positron emission tomography and post-mortem brain tissue. *Brain, Behavior, and Immunity*, *81*, 24–40. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.06.012>
- Enck, P., Bingel, U., Schedlowski, M., & Rief, W. (2013). The placebo response in medicine: Minimize, maximize or personalize? *Nature Reviews Drug Discovery*, *12*(3), 191–204. <https://doi.org/10.1038/nrd3924>
- Evers, S., Afra, J., Frese, A., Goadsby, S. G., Linde, M., May, A., & Sándor, P. S. (2009). EFNS guideline on the drug treatment of migraine – Revised report of an EFNS task force. *European Journal of Neurology*, *16*(9), 968–981. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02748.x>
- Fernández-de-Las-Peñas, C., Navarro-Pardo, E., Rodríguez-Jiménez, J., Martín-Guerrero, J. D., & Moro-López-Menchero, P. (2021). Headache as a long-term post-COVID symptom: A multicenter study of 1,850 previously hospitalized COVID-19 survivors. *The Journal of Headache and Pain*, *22*(1), Article 92. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01290-5>

- Fields, H. L. (2004). State-dependent opioid control of pain. *Nature Reviews Neuroscience*, 5(7), 565–575. <https://doi.org/10.1038/nrn1431>
- Finniss, D. G., Kaptchuk, T. J., Miller, F., & Benedetti, F. (2010). Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *The Lancet*, 375(9715), 686–695. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61706-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61706-2)
- Follmann, D., Elliott, P., Suh, I., & Cutler, J. (1992). Variance imputation for overviews of clinical trials with continuous response. *Journal of Clinical Epidemiology*, 45(7), 769–773. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(92\)90054-Q](https://doi.org/10.1016/0895-4356(92)90054-Q)
- Freitag, F. G., Cady, R., & DiSerio, F. (2008). Nortriptyline, alone and in combination with other medications, for the prophylactic treatment of migraine. *Journal of the American Academy of Physician Assistants*, 21(9), 30–34. <https://doi.org/10.1097/01720610-200809000-00007>
- Gasparini, A., Scola, G., & Fabbri, C. (2022). Inflammatory biomarker and response to antidepressant treatment in major depressive disorder: Systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Psychiatry*, 13, Article 964396. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.964396>
- GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. (2020). Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: A systematic analysis. *The Lancet*, 396(10258), 1204–1222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)
- Geng, C., Yang, Z., Xu, P., & Zhang, H. (2022). Aberrations in peripheral inflammatory cytokine levels in migraine: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Neuroscience*, 98, 213–218. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2022.02.026>
- Gillman, P. K. (2007). Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *British Journal of Pharmacology*, 151(6), 737–748. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707253>
- Goadsby, P. J., & Holland, P. R. (2017). Pathophysiology of migraine: Tension between peripheral and central mechanisms. *Nature Reviews Neurology*, 13(10), 573–584. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.116>
- Goadsby, P. J., Charles, A., & Edvinsson, L. (2021). Pathophysiology and management of migraine. *BMJ*, 374, Article n1970. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1970>
- Goadsby, P. J., Edvinsson, L., & Ekman, R. (1990). Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Annals of Neurology*, 28(2), 183–187. <https://doi.org/10.1002/ana.410280213>
- Goadsby, P. J., Edvinsson, L., & Ekman, R. (1993). Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of humans during migraine

headache. *Annals of Neurology*, 33(1), 48–56. <https://doi.org/10.1002/ana.410330109>

Goadsby, P. J., Holland, P. R., Martins-Oliveira, M., Hoffmann, J., Schankin, C., & Akerman, S. (2017). Pathophysiology of migraine: A disorder of sensory processing. *Physiological Reviews*, 97(2), 553–622. <https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2015>

Gordin, M. D. (2015). *Scientific Babel: How science was done before and after global English*. University of Chicago Press.

Gormley, P., Anttila, V., Winsvold, B. S., Palta, P., Esko, T., Pers, T. H., Børte, S., Kurth, T., Chasman, D. I., Finucane, H., Järvelin, M.-R., Metspalu, A., Shakhbazov, A., Stefansson, K., Toby, G., Toussaint, M., Visscher, P. M., Walter, S., Wessman, M., . . . Nyholt, D. R. (2016). Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine. *Nature Genetics*, 48(8), 856–866. <https://doi.org/10.1038/ng.3598>

Haapakoski, R., Mathieu, J., Ebmeier, K. P., Alenius, H., & Kivimäki, M. (2015). Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 β , tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 64, 28–37. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.02.002>

Hamedani, A. G., Rose, K. M., Peterlin, B. L., Mosley, T. H., & Gottesman, R. F. (2013). Migraine and white matter hyperintensities: The ARIC MRI study. *Neurology*, 81(15), 1308–1313. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a8235e>

Hangzhou Eastbiopharm Co., Ltd. (2021). *Human Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) ELISA Kit Instruction Manual*. <https://www.eastbiopharm.net>

Hansson, G. K., & Hermansson, A. (2011). The immune system in atherosclerosis. *Nature Immunology*, 12(3), 204–212. <https://doi.org/10.1038/ni.2001>

Harpole, L. H., Wepfer, F. A. M., Buse, D. C., Houle, T. J., Lipton, R. B., Penzien, R. A., Holroyd, K. A., Gámez, L. G. G., & Penzien, F. D. (2010). Effect of preventive (beta blocker) treatment, behavioural migraine management, or their combination on outcomes of optimised acute treatment in frequent migraine: Randomized controlled trial. *BMJ*, 341, Article c4871. <https://doi.org/10.1136/bmj.c4871>

Hartung, J., & Knapp, G. (2001). On tests of the overall treatment effect in meta-analysis with normally distributed responses. *Statistics in Medicine*, 20(12), 1771–1782. <https://doi.org/10.1002/sim.791>

Heinricher, M. M., Tavares, I., Leith, J. L., & Lumb, B. M. (2009). Descending control of nociception: Specificity, recruitment and plasticity. *Brain Research Reviews*, 60(1), 214–

225. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2008.12.009>

Herman, J. P., Ostrander, M. M., Mueller, N. K., & Figueiredo, H. (2003). Limbic system mechanisms of stress regulation: Hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 27(6), 1021–1037. [https://doi.org/10.1016/S0278-5846\(03\)00109-3](https://doi.org/10.1016/S0278-5846(03)00109-3)

Herman, J. P., Ostrander, M. M., Mueller, N. K., & Figueiredo, H. (2005). Limbic system mechanisms of stress regulation: Hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 29(8), 1201–1213. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2005.08.006>

Higgins, J. P. T., & Thompson, S. G. (2002). Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statistics in Medicine*, 21(11), 1539–1558. <https://doi.org/10.1002/sim.1186>

Higgins, J. P. T., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M. J., & Welch, V. A. (Eds.). (2023). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* (version 6.4). The Cochrane Collaboration. <https://training.cochrane.org/handbook>

Hill, A. B. (1965). The environment and disease: Association or causation? *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 58(5), 295–300.

Holland, S., Silberstein, S. D., Freitag, F., Dodick, D. W., Argoff, C., & Ashman, E. (2012). Evidence-based guideline update: NSAIDs and complementary treatments for episodic migraine prevention in adults. *Neurology*, 78(17), 1346–1353. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182535d0c>

IntHout, J., Ioannidis, J. P. A., & Borm, G. F. (2014a). The Hartung–Knapp–Sidik–Jonkman method for random effects meta-analysis is straightforward and considerably outperforms the standard DerSimonian–Laird method. *BMC Medical Research Methodology*, 14, Article 25. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-25>

IntHout, J., Ioannidis, J. P. A., Rovers, M. M., & Goeman, J. J. (2014b). Plea for routinely presenting prediction intervals in meta-analysis. *BMJ Open*, 4(7), Article e005361. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005361>

Katsarava, Z., Buse, D. C., Manack, A. N., & Lipton, R. B. (2012). Defining the differences between episodic migraine and chronic migraine. *Current Pain and Headache Reports*, 16(1), 86–92. <https://doi.org/10.1007/s11916-011-0233-z>

Kelley, N. E., Tepper, D. E., & Tepper, S. J. (2019). Evidence-based emergency management of migraine. *Current Pain and Headache Reports*, 23(7), Article 44. <https://doi.org/10.1007/s11916-019-0795-8>

Kelman, L. (2006). The postdrome of the acute migraine

- attack. *Headache*, 46(9), 1431–1439. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00585.x>
- Köhler, C. A., Freitas, T. H., Maes, M., de Andrade, N. Q., Liu, C. S., Fernandes, B. S., Stubbs, B. J., Solmi, A. M., Veronese, V. G., & Carvalho, A. F. (2017a). Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: A meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 135(5), 373–387. <https://doi.org/10.1111/acps.12698>
- Köhler, C. A., Freitas, T. H., Maes, M., de Andrade, N. Q., Liu, C. S., Fernandes, B. S., Stubbs, B., Solmi, M., Veronese, N., Herrmann, N., Raison, C. L., Miller, B. J., Lanctôt, K. L., & Carvalho, A. F. (2017b). Peripheral alterations in cytokine and chemokine levels after antidepressant drug treatment for major depressive disorder: Systematic review and meta-analysis. *Molecular Neurobiology*, 55(5), 4195–4206. <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0624-2>
- Köhler-Forsberg, O., Buttenschøn, H. N., Tansey, K. E., Maier, W., Hauser, J., Henigsberg, N., Dernovsek, M. Z., Souery, D., Farmer, A., Rietschel, M., McGuffin, P., Aitchison, K. J., & Uher, R. (2017). Association between C-reactive protein (CRP) with depression symptom severity and specific depressive symptoms in major depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 136(2), 119–130. <https://doi.org/10.1111/acps.12795>
- Koseoglu, E., Aydinlar, E. I., Uluduz, D., & Ozge, A. (2001). Interferon-alpha induced headaches in patients with chronic hepatitis C. *European Journal of Neurology*, 8(1), 25–29. <https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.2001.00167.x>
- Kruit, M. C., van Buchem, M. A., Launer, L. J., Terwindt, G. M., Ferrari, M. D., & Hofman, P. A. (2004). Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA*, 291(4), 427–434. <https://doi.org/10.1001/jama.291.4.427>
- Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. (2020). *Robbins and Cotran pathologic basis of disease* (10th ed.). Elsevier.
- Kurth, T., Winter, A. C., Eliassen, A. H., Dushkes, R., Mukamal, K. J., Rimm, E. B., Buring, J. E., & Rexrode, K. M. (2016). Migraine and risk of cardiovascular disease in women: Prospective cohort study. *BMJ*, 353, i2610. <https://doi.org/10.1136/bmj.i2610>
- Lakatos, E. M., & Marconi, M. A. (2021). *Fundamentos de metodologia científica* (9th ed.). Atlas.
- Lassen, L. H., Haderslev, P. A., Jacobsen, V. B., Iversen, H. K., Sperling, B., & Olesen, J. (2002). CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia*, 22(1), 54–61. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2002.00310.x>
- Leão, A. A. P. (1944). Spreading depression of activity in the cerebral

cortex. *Journal of Neurophysiology*, 7(6), 359–390. <https://doi.org/10.1152/jn.1944.7.6.359>

Lemaire, L., Desroches, M., Krupa, M., Cestèle, S., Pendeville, H., Lolignier, S., Mantegazza, M., & Escayg, A. (2021). Modeling NaV1.1/SCN1A sodium channel mutations in a microcircuit with realistic ion concentration dynamics suggests differential GABAergic mechanisms leading to hyperexcitability in epilepsy and hemiplegic migraine. *PLoS Computational Biology*, 17(7), Article e1009239. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1009239>

Libby, P. (2021). Inflammation in atherosclerosis—No longer a theory. *Clinical Chemistry*, 67(1), 131–142. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa270>

Libby, P., Ridker, P. M., & Hansson, G. K. (2011). Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*, 473(7347), 317–325. <https://doi.org/10.1038/nature10146>

Lillis, C. (2024, April 16). *Cold therapy: Can it prevent or treat migraine?* Medical News Today. <https://www.medicalnewstoday.com/articles/cold-therapy-for-migraine>

Lin, L., Huang, Q., & Shi, J. (2025). Type I and Type II interferons: Signaling, regulation, and roles in autoimmunity. *Frontiers in Immunology*, 16, Article 1563286. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1563286>

Lipton, R. B., Dodick, D. W., Ailani, J., Burch, R. C., Aurora, S. K., Diener, H. C., & Silberstein, S. D. (2023). Acute treatments for migraine: An update on new and emerging therapies. *The Lancet Neurology*, 22(3), 244–257. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00434-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00434-9)

Lipton, R. B., Dodick, D. W., Silberstein, S. D., Saper, J. R., Aurora, S. K., Goadsby, P. J., & The Triptan/Antidepressant Chronic Migraine Study Group. (2011). A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of a triptan/antidepressant combination for chronic migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 51(1), 17–31.

Lipton, R. B., Stewart, W. F., Diamond, S., Diamond, M. L., & Reed, M. (2001). Prevalence and burden of migraine in the United States: Data from the American Migraine Study II. *Headache*, 41(7), 646–657. <https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.2001.041007646.x>

Loder, E., Burch, R., & Rizzoli, P. (2012). The 2012 AHS/AAN guidelines for prevention of episodic migraine: A summary and comparison with other recent clinical practice guidelines. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 52(6), 930–945. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2012.02185.x>

Lombardi, A. L., Moretti, M., & Dell'Osso, B. (2022). How does IL-6

- change after combined treatment in major depressive disorder? A systematic review and meta-analysis. *Brain, Behavior, & Immunity – Health*, 23, Article 100467. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2022.100467>
- Luo, Y., He, H., Zhang, M., Huang, X., Fan, N., & Chen, C. (2019). Changes in serum TNF- α , IL-18 and IL-6 during antipsychotic treatment in patients with schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 90, 82–87. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2019.02.008>
- Mahmoud, A. N., Mentias, A., Elgendy, A. Y., Elgendy, I. Y., Alraies, M. C., El-Sherif, H. A., Gad, M. M., Saad, A. M., Jaber, W. A., Smer, C. M., & Kapadia, S. R. (2023). Migraine and the risk of cardiovascular and cerebrovascular events: An updated systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Heart Association*, 12(2), Article e026812. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.026812>
- Maleki, N., Becerra, L., Brawn, J., Bigal, M., Burstein, R., & Borsook, D. (2012). Hypothalamic and brainstem abnormalities in migraine. *Cephalalgia*, 32(6), 501–515. <https://doi.org/10.1177/0333102411433032>
- Marcinowicz, P., Gałeczki, P., & Świącicki, Ł. (2021). A meta-analysis of the influence of antipsychotics on cytokines in schizophrenia. *Journal of Clinical Medicine*, 10(21), Article 5020. <https://doi.org/10.3390/jcm10215020>
- Marchionni, I., Pilati, N., Forli, A., Guerrini, G., D'Amico, J., Manni, E., Zacchi, E., Tassorelli, C., Nicoletti, C., Corbelli, I., & Pietrobon, D. (2022). Enhanced feedback inhibition due to increased recruitment of somatostatin-expressing interneurons and enhanced cortical recurrent excitation in a genetic mouse model of migraine. *The Journal of Neuroscience*, 42(34), 6654–6666. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0228-22.2022>
- Martins-Oliveira, M., Akerman, S., Hoffmann, J., & Goadsby, P. J. (2021). Neuronal and non-neuronal mechanisms in the pathophysiology of migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 61(4), 632–651. <https://doi.org/10.1111/head.14074>
- Matchar, D. B., Harpole, L., & Friedman, B. (2011). *ID Migraine™: A self-administered screener for migraine in primary care: Diagnostic accuracy of the ID migraine: A systematic review and meta-analysis*. Agency for Healthcare Research and Quality (US). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK81243/>
- Matin, H., Taghian, F., & Chitsaz, A. (2022). Artificial intelligence analysis to explore synchronize exercise, cobalamin, and magnesium as new actors to therapeutic of migraine symptoms: A randomized, placebo-controlled trial. *Neurological Sciences*, 43, 4413–4424. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05843-6>
- Matin, M., Mehrtash, A. H., Miraghajani, M., Zare, F., & Azadbakht, L.

- (2022). Effects of physical activity plus co-supplementation of vitamin D, magnesium and vitamin B12 on migraine characteristics and related inflammatory and neurogenic biomarkers: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Scientific Reports*, 12, Article 12345. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-16727-7>
- Mathew, N. T., Saper, J. R., Silberstein, S. D., Rankin, L., Markley, H. G., Solomon, S., & Rapoport, A. M. (1995). Migraine prophylaxis with divalproex. *Archives of Neurology*, 52(3), 281–286. <https://doi.org/10.1001/archneur.1995.00540270081018>
- Mauskop, A., & Varughese, J. (2012). Why all migraine patients should be treated with magnesium. *Journal of Neural Transmission*, 119(5), 575–579. <https://doi.org/10.1007/s00702-012-0790-2>
- McEwen, B. S., & Gianaros, P. J. (2011). Stress- and allostasis-induced brain plasticity. *Annual Review of Medicine*, 62, 431–445. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-052209-100430>
- Meldrum, B. S., & Rogawski, M. A. (2007). Molecular targets for antiepileptic drug development. *Neurotherapeutics*, 4(1), 18–61. <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2006.11.010>
- Michopoulos, V., Powers, A., Gillespie, C. F., Ressler, K. J., & Jovanovic, T. (2017). Inflammation in fear- and anxiety-based disorders: PTSD, GAD, and beyond. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 76, 203–214. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.10.002>
- Miller, B. J., Buckley, P., Seabolt, W., Mellor, A., & Kirkpatrick, B. (2011). Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: Clinical status and antipsychotic effects. *Biological Psychiatry*, 70(7), 663–671. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.04.013>
- Miquel, A., Côté, M.-E., Cossette, C., Nguyen, A.-M., Vachon, C. F., Marchand, S., Léonard, G., & Proulx, V. (2022). Cold intervention for relieving migraine symptoms: A systematic review and meta-analysis. *Pain Medicine*, 23(7), 1345–1355. <https://doi.org/10.1093/pm/pnac042>
- Mistry, A., Tavakoli, M., & Gazerani, P. (2021). Role of memantine in the prophylactic treatment of episodic migraine: A systematic review. *The Journal of Headache and Pain*, 22(1), Article 97. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01317-2>
- Moher, D., Hopewell, S., Schulz, K. F., Montori, V., Gøtzsche, P. C., Devereaux, P. J., Elbourne, D., Egger, M., & Altman, D. G. (2010). CONSORT 2010 explanation and elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*, 340, Article c869. <https://doi.org/10.1136/bmj.c869>
- Morton, G. J., Cummings, D. E., Baskin, D. G., Barsh, G. S., & Schwartz, M. W. (2006). Central nervous system control of food intake and body

weight. *Nature*, 443(7109), 289–295. <https://doi.org/10.1038/nature05026>

Musubire, A. K., Cheema, S., Ray, J. C., Hutton, E. J., & Matharu, M. S. (2023a). Cytokines in primary headache disorders: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*, 43(10), 1234–1250. <https://doi.org/10.1177/03331024231154726>

Musubire, A. K., Cheema, S., Ray, J. C., Hutton, E. J., & Matharu, M. S. (2023b). Cytokines in primary headache disorders: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Headache and Pain*, 24(1), Article 36. <https://doi.org/10.1186/s10194-023-01572-7>

Musubire, A. K., Ssenkusu, J. M., Nakawuki, M., Wamala, A., Lumu, I., Owokuhaisa, J., Ssekannyo, R., & Kaleebu, P. (2023c). Peripheral blood cytokine levels in primary headache disorders: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Headache and Pain*, 24(1), Article 40. <https://doi.org/10.1186/s10194-023-01572-7>

Nassar, A., & Azab, A. N. (2014). Effects of lithium on inflammation. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 129(6), 434–445. <https://doi.org/10.1111/acps.12209>

Nathan, C., & Ding, A. (2010). Nonresolving inflammation. *Cell*, 140(6), 871–882. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.02.029>

National Institute for Health and Care Excellence. (2021). *Migraine: Preventive treatment with erenumab, fremanezumab, galcanezumab or eptinezumab* (Technology appraisal guidance TA764). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta764>

Nestoriuc, Y., & Martin, A. (2007). Efficacy of biofeedback for migraine: A meta-analysis. *Pain*, 128(1–2), 111–127. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.09.017>

Nosedá, R., Burstein, R., & Borsook, D. (2010). Neuronal mechanisms of migraine pain: Insights from functional and structural imaging. *Current Opinion in Neurology*, 23(3), 239–245. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32833821f1>

Oh, J., & Kim, H. (2024). Language distribution in PubMed and its implications for global medical research. *Journal of Korean Medical Science*, 39, Article e120. <https://doi.org/10.3346/jkms.2024.39.e120>

Olesen, J., Bendtsen, L., Levin, M., Dodick, D., Steiner, T. J., Pascual, J., Tepper, S. J., Goadsby, P., Diener, H.-C., Terwindt, G., Rapoport, A. M., Silberstein, S. D., Lipton, R. B., Haan, J., Sakai, F., & Ashina, M. (2018). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*, 38(1), 1–211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>

Osimo, E. F., Baxter, L. J., Lewis, G., Jones, P. B., & Khandaker, G. M. (2020). Inflammation and depression: A systematic review and meta-

analysis of cytokine levels in antidepressant-free patients. *Molecular Psychiatry*, 25(2), 315–331. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0471-3>

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., . . . Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, Article n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

Pellesi, L., Guerzoni, S., & Pini, L. A. (2020). Spotlight on calcitonin gene-related peptide and its role in migraine. *Current Opinion in Neurology*, 33(3), 309–315. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000832>

Perini, F., D'Andrea, G., Galloni, E., Pignatelli, F., Billo, G., Alba, S., & Bussone, G. (2005). Plasma cytokine levels in migraineurs and controls. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 45(7), 926–931. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2005.05159.x>

Peroutka, S. J. (2004). Migraine: A chronic sympathetic nervous system disorder. *Headache*, 44(1), 53–64. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2004.04010.x>

Pham, H. D., Pham, T. M., & Le, M. T. (2022). Migraine and dementia risk: A Mendelian randomization study. *Frontiers in Neurology*, 13, Article 826097. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.826097>

Price, D. D., Finniss, D. G., & Benedetti, F. (2008). A comprehensive review of the placebo effect. *Annual Review of Psychology*, 59, 565–590. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.59.103006.093744>

Pringsheim, T., Davenport, W., Mackie, G., Worthington, I., Aubé, M., Christie, S. N., Gladstone, J., & Becker, W. J. (2012). Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 39(2, Suppl. 2), S1–S59. <https://doi.org/10.1017/S0317167100013179>

R Core Team. (2023). *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing. <https://www.R-project.org/>

Ramachandran, R. (2018). Neurogenic inflammation and its role in migraine. *Seminars in Immunopathology*, 40(3), 301–314. <https://doi.org/10.1007/s00281-018-0676-y>

Richardson, W. S., Wilson, M. C., Nishikawa, J., & Hayward, R. S. (1995). The well-built clinical question: A key to evidence-based decisions. *ACP Journal Club*, 123(3), A12–A13. <https://doi.org/10.7326/ACPJC-1995-123-3-A12>

Ridker, P. M., Everett, B. M., Thuren, T., MacFadyen, J. G., Chang, W. H., Ballantyne, C., Fonseca, F., Nicolau, J., Koenig, W., Anker, S. D., Kastelein, J. J. P., Cornel, J. H., Nordestgaard, B. G., Glynn, R. J., & Libby, P. (2017). Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *New England Journal of Medicine*, 377(12), 1119–1131. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707914>

Russell, F. A., King, R., Smillie, S. J., Kodji, X., & Brain, S. D. (2014). Calcitonin gene-related peptide: Physiology and pathophysiology. *Physiological Reviews*, 94(4), 1099–1142. <https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2013>

Sacco, S., Bendtsen, L., Ashina, M., Reuter, U., Terwindt, G., Mitsikostas, D. D., & Martelletti, P. (2020). EHF guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene-related peptide or its receptor for migraine prevention. *The Journal of Headache and Pain*, 21(1), Article 67. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01130-3>

Sacco, S., Ornello, R., Ripa, P., Pistoia, F., & Carolei, A. (2015). Migraine and risk of ischaemic heart disease: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *European Journal of Neurology*, 22(6), 1001–1011. <https://doi.org/10.1111/ene.12689>

Salari, N., Fatah, B., Hemmati, M., Rasoulpour, S., Vaisi-Raygani, A., Akbari, H., Shokri, F., & Kazemini, M. (2021). Cytokines and chemokines in anxiety disorders: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Psychiatry*, 12, Article 705833. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.705833>

Sándor, P. S., Di Clemente, L., Coppola, G., Saenger, U., Fumal, A., Magis, D., Seidel, L., Agosti, P., & Schoenen, J. (2005). Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: A randomized controlled trial. *Neurology*, 64(4), 713–715. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000151975.03598.ED>

Sarchielli, P., Coata, G., Firenze, C., Morucci, P., Abbritti, G., & Gallai, V. (1992). Serum and salivary magnesium levels in migraine and tension-type headache. *Cephalalgia*, 12(1), 21–27. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1992.1201021.x>

Sazali, S., Badrin, S., Norbakar, C. S., & Mohd Suhaimi, A. (2021). Coenzyme Q10 supplementation for prophylaxis in adult patients with migraine—a meta-analysis. *BMJ Open*, 11(1), Article e039358. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-039358>

Scheller, J., Chalaris, A., Schmidt-Arras, D., & Rose-John, S. (2021). The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Nature Reviews Immunology*, 21(10), 613–629. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00524-8>

Schoenen, J. (2003). Deficient habituation of evoked cortical potentials in migraine: A link between brain biology, behavior and susceptibility to

- headache. *Progress in Neurobiology*, 69(5), 317–334. [https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(03\)00077-2](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(03)00077-2)
- Schoenen, J., Wang, W., Albert, A., & Delwaide, P. J. (1995). Potentials evoked by short trains of repetitive visual stimuli in migraine: Evidence for a deficit of habituation. *Cephalalgia*, 15(2), 117–126. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1995.1502117.x>
- Schulte, L. H., & May, A. (2016). The migraine generator revisited: Continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three attacks. *Brain*, 139(7), 1987–1993. <https://doi.org/10.1093/brain/aww097>
- Schulz, K. F., & Grimes, D. A. (2002). Generation of allocation sequences in randomised trials: Chance, not choice. *The Lancet*, 359(9305), 515–519. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)07683-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07683-3)
- Schulz, K. F., Altman, D. G., & Moher, D. (2010). CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*, 340, Article c332. <https://doi.org/10.1136/bmj.c332>
- Schwartz, M. W., Woods, S. C., Porte, D., Jr., Seeley, R. J., & Baskin, D. G. (2000). Central nervous system control of food intake. *Nature*, 404(6778), 661–671. <https://doi.org/10.1038/35007534>
- Seth, A. K., & Friston, K. J. (2016). Active interoceptive inference and the emotional brain. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 371(1708), 20160007. <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0007>
- Shi, L., Chen, S. J., Ma, M. Y., Bao, Y. P., Han, Y., Wang, Y. J., & Shi, J. (2021). Migraine and the risk of dementia: A meta-analysis of cohort studies. *BMC Neurology*, 21(1), Article 262. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02284-9>
- Sidik, K., & Jonkman, J. N. (2002). A simple confidence interval for meta-analysis. *Statistics in Medicine*, 21(21), 3153–3159. <https://doi.org/10.1002/sim.1262>
- Silberstein, S. D., Holland, S., Freitag, F., Dodick, D. W., Argoff, C., Ashman, E., & Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. (2012). Evidence-based guideline update: Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults. *Neurology*, 78(17), 1337–1345. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182535d20>
- Silberstein, S. D., Neto, W., Schmitt, J., Jacobs, D., & MIGR-001 Study Group. (2004). Topiramate in migraine prevention: Results of a large controlled trial. *Archives of Neurology*, 61(4), 490–495. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.4.490>
- Slater, S. K., Nelson, T. D., Kabbouche, M. A., LeCates, S. L., Horn, P. S., & Hershey, A. D. (2011). A randomized, double-blinded, placebo-

controlled, crossover trial of coenzyme Q10 in pediatric and adolescent migraine. *Cephalalgia*, 31(8), 897–905. <https://doi.org/10.1177/0333102410393631>

Sliwoski, G., Kothiwale, S., Meiler, J., & Lowe, E. W., Jr. (2014). Computational methods in drug discovery. *Pharmacological Reviews*, 66(1), 334–395. <https://doi.org/10.1124/pr.112.007336>

Spector, J. T., Kahn, S. R., Jones, M. R., Jayakumar, M., Dalal, D., & Nazarian, S. (2010). Migraine headache and ischemic stroke risk: An updated meta-analysis. *The American Journal of Medicine*, 123(7), 612–624. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.12.021>

Sterne, J. A. C., Savović, J., Page, M. J., Elbers, R. G., Blencowe, N. S., Boutron, I., Cates, C. J., Cheng, H.-Y., Corbett, M. S., Eldridge, S. M., Emberson, J. R., Hernán, M. A., Hopewell, S., Hróbjartsson, A., Junqueira, D. R., Jüni, P., Kirkham, J. J., Lasserson, T., Li, T., . . . Higgins, J. P. T. (2019). RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, 366, Article 14898. <https://doi.org/10.1136/bmj.14898>

Steiner, T. J., Stovner, L. J., Jensen, R., Uluduz, D., & Katsarava, Z. (2020). Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: Findings from GBD2019. *The Journal of Headache and Pain*, 21(1), Article 137. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01208-0>

Stovner, L. J., Hagen, K., Linde, M., & Steiner, T. J. (2022). The global prevalence of headache: An update, with analysis of the influences of methodological factors on prevalence estimates. *The Journal of Headache and Pain*, 23(1), Article 34. <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01396-x>

Sun-Edelstein, C., & Mauskop, A. (2009). Alternative headache treatments: Nutraceuticals, behavioral and physical treatments. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 49(3), 469–479. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2009.01360.x>

Suresh, K. P. (2011). An overview of randomization techniques: An unbiased assessment of outcome in clinical research. *Journal of Human Reproductive Sciences*, 4(1), 8–11. <https://doi.org/10.4103/0974-1208.82352>

Sutherland, H. G., & Griffiths, L. R. (2017). Genetics of migraine: Insights into the molecular basis of migraine disorders. *Current Opinion in Neurology*, 30(3), 317–323. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000438>

Swanson, L. W. (2000). Cerebral hemisphere regulation of motivated behavior. *Brain Research*, 886(1–2), 113–164. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(00\)02905-X](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(00)02905-X)

Thuraiayah, J., Erritzøe-Jervild, M., Al-Khazali, H. M., Schytz, H. W., & Younis, S. (2022). The role of cytokines in migraine: A systematic

- review. *Cephalalgia*, 42(14), 1565–1588. <https://doi.org/10.1177/03331024221118924>
- Thuraiayah, J., Erritzøe-Jervild, M., Al-Khazali, H. M., Schytz, H. W., & Younis, S. (2023). Low-grade systemic inflammation in migraine: A systematic review. *The Journal of Headache and Pain*, 24(1), Article 95. <https://doi.org/10.1186/s10194-023-01565-9>
- Toptan, T., Aktan, Ç. H., Baş, S. P., Asil, T., & Neyal, A. M. (2020). Headache characteristics in COVID-19 pandemic – A study on 262 patients. *Cephalalgia*, 40(13), 1311–1321. <https://doi.org/10.1177/0333102420946740>
- Tottene, A., Conti, R., Fabbro, A., Vecchia, D., Shapovalova, M., Santello, M., van den Maagdenberg, A. M. J. M., Ferrari, M. D., & Pietrobon, D. (2009). Enhanced excitatory transmission at cortical synapses as the basis for facilitated spreading depression in Ca(v)2.1 knockin migraine mice. *Neuron*, 61(5), 762–773. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.01.027>
- Tottene, A., Favero, M., & Pietrobon, D. (2019). Enhanced thalamocortical synaptic transmission and dysregulation of the excitatory-inhibitory balance at the thalamocortical feedforward inhibitory microcircuit in a genetic mouse model of migraine. *The Journal of Neuroscience*, 39(49), 9841–9851. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1840-19.2019>
- Turner, M. D., Nedjai, B., Hurst, T., & Pennington, D. J. (2021). Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signaling and inflammation. *Frontiers in Immunology*, 12, Article 715902. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.715902>
- Ulrich-Lai, Y. M., & Herman, J. P. (2009). Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(6), 397–409. <https://doi.org/10.1038/nrn2647>
- Uyanik, V., Tuglu, C., Gorgulu, Y., Kucuk, A., Kara, S., & Vural, O. (2015). Assessment of cytokine levels and hs-CRP in bipolar I disorder before and after treatment. *Psychiatry Research*, 228(3), 386–392. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.05.092>
- Vecchia, D., & Pietrobon, D. (2012). Migraine: A disorder of brain excitatory–inhibitory balance? *Trends in Neurosciences*, 35(8), 507–520. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2012.04.007>
- Wang, L., Wan, X., Liu, J., & Tong, T. (2014). Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Medical Research Methodology*, 14, Article 135. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-135>
- Wells, R. E., Turner, D. P., Lee, M., Bishop, L., & Vgontzas, A. (2016). Managing migraine during pregnancy and lactation. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 16(4), Article

40. <https://doi.org/10.1007/s11910-016-0634-6>

Winsvold, B. S., Hagen, K., Gravdahl, G., Aamodt, A. H., Kristoffersen, E. S., Stovner, L. J., Zwart, J.-A., & Tsoi, W.-G. (2018). Migraine with aura is associated with increased risk of myocardial infarction and angina. *The Journal of Headache and Pain*, 19(1), Article 19. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0847-6>

Yamanaka, G., Sone, T., Miyano, S., Watanabe, N., Inoue, M., Tohyama, J., Matsumoto, H., Kinoshita, M., & Kumada, T. (2022). Systemic inflammatory biomarkers in migraine: A systematic review. *The Journal of Headache and Pain*, 23(1), Article 44. <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01404-3>

Yamanaka, G., Sone, T., Miyano, S., Watanabe, N., Inoue, M., Tohyama, J., Matsumoto, H., Kinoshita, M., & Kumada, T. (2023). Inflammatory cytokines in migraine: A narrative review and future directions. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(9), Article 8343. <https://doi.org/10.3390/ijms24098343>

Yücel, H., Özdemir, H., Aydinlar, E. I., & Özkan, F. (2020). The role of neuroinflammation and cytokines in migraine: A comprehensive review. *Acta Neurologica Belgica*, 120(5), 1057–1067. <https://doi.org/10.1007/s13760-019-01244-2>

Yücel, M., Kotan, D., Çelikkilek, A., Kaçar, K., Güler, E., & Çelikkilek, N. (2020). Serum levels of proinflammatory cytokines in migraine: A case–control study. *Neurological Sciences*, 41(4), 817–823. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-04179-4>

Zielman, R., Wijnen, J. P., Webb, A., van den Maagdenberg, A. M. J. M., van Buchem, M. A., Launer, L. J., Terwindt, G. M., & Kruit, M. C. (2017). Cortical glutamate in migraine. *Brain*, 140(7), 1859–1871. <https://doi.org/10.1093/brain/awx130>

APÊNDICE A- Estratégia de busca- Base de dados (Embase)

Abaixo esta registrada a estratégia de busca utilizada na base Embase (Elsevier), conforme os critérios metodológicos exigidos pelas diretrizes PRISMA para revisões sistemáticas.

String de busca estruturada:

```
('migraine disorder' OR 'migraine'/exp OR migraine:ti,ab) AND ('inflammation'/exp OR 'cytokine'/exp OR 'inflammatory marker':ti,ab) AND ('preventive therapy'/exp OR 'migraine prophylaxis':ti,ab OR 'preventive treatment':ti,ab) AND ('clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'clinical study'/de) AND [humans]/lim AND [english]/lim AND [article]/lim AND [2014-2024]/py
```

Observações metodológicas:

A busca foi realizada no modo (Search) da plataforma Embase, utilizando descritores controlados da linguagem Emtree (/exp). A string foi salva na conta institucional do pesquisador para fins de reprodutibilidade e atualização contínua, conforme boas praticas de revisão sistemática.

APÊNDICE B- Estratégia de busca- Base de dados (Pubmed)

Abaixo está registrada a estratégia de busca utilizada na base PubMed (Medline) conforme os critérios metodológicos exigidos pelas diretrizes PRISMA para revisões sistemáticas.

String de busca estruturada:

("Migraine Disorders"[MeSH] OR migraine OR "migrainous headache") AND ("Therapeutics"[MeSH] OR "Treatment Outcome"[MeSH] OR therapy OR treatment) AND ("Inflammation"[MeSH] OR "Cytokines"[MeSH] OR "Inflammation Mediators"[MeSH] OR inflammatory markers)

Filtros aplicados:

-Tipo de estudo: Controlled Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Clinical Study, Clinical Trial

-Idioma: Inglês

-População: Humanos

Período: De 2014/1/1 a 2024/12/31

Observações metodológicas: A busca foi realizada no modo avançado da plataforma PubMed utilizando descritores MeSH com palavras-chave livres. Os operadores booleanos AND e OR foram empregues para estruturar os blocos temáticos da pesquisa, conforme critérios revisão sistemática. A estratégia foi documentada com objetivo de garantir reprodutibilidade e rastreabilidade, como recomendado pelas diretrizes PRISMA.

APÊNDICE C- Cálculos dos resultados da meta-análise

Foram combinados dois ensaios clínicos randomizados (Matin et al., 2022; Dahri et al., 2018), totalizando $n = 75$ participantes (tratamento: $n = 38$; controle: $n = 37$). O desfecho foi construído como diferença-das-diferenças (DiD): para cada estudo, calculou-se a variação média intra-grupo (pós – pré) no braço de tratamento (Δ_{trat}) e no braço controle (Δ_{ctrl}), e definiu-se o efeito de tratamento do estudo como

$$TE = \Delta_{\text{trat}} - \Delta_{\text{ctrl}}$$

Como as medidas pré e pós são pareadas no mesmo indivíduo, o desvio-padrão da diferença em cada braço foi obtido por

$$SD_{\Delta} = \sqrt{SD_{\text{pré}}^2 + SD_{\text{pós}}^2 - 2rSD_{\text{pré}}SD_{\text{pós}}}$$

assumindo correlação $r = 0,5$ entre as medidas repetidas. O erro-padrão da diferença em cada braço é $SE_{\Delta} = SD_{\Delta}/\sqrt{n}$; o erro-padrão do efeito do estudo é

$$seTE = \sqrt{SE_{\Delta, \text{trat}}^2 + SE_{\Delta, \text{ctrl}}^2}$$

• Matin et al. (2022) — $n_{\text{trat}} = 15$, $n_{\text{ctrl}} = 15$.

Trat.: pré = 163,30; pós = 133,33 $\Rightarrow \Delta_{\text{trat}} = -29,97$. Ctrl.: pré = 163,33; pós = 151,67 $\Rightarrow \Delta_{\text{ctrl}} = -11,66$.

$TE = -29,97 - (-11,66) = -18,31$.

$SD_{\Delta, \text{trat}} = \sqrt{(37^2 + 22,22^2 - 2 \cdot 0,5 \cdot 37 \cdot 22,22)} \approx 32,27 \Rightarrow SE_{\Delta, \text{trat}} = 32,27/\sqrt{15} = 8,34$.

$SD_{\Delta, \text{ctrl}} = \sqrt{(22,22^2 + 18,52^2 - 2 \cdot 0,5 \cdot 22,22 \cdot 18,52)} \approx 20,62 \Rightarrow SE_{\Delta, \text{ctrl}} = 20,62/\sqrt{15} = 5,32$.

$seTE = \sqrt{(8,34^2 + 5,32^2)} = 9,88$.

• Dahri et al. (2018) — $n_{\text{trat}} = 23$, $n_{\text{ctrl}} = 22$.

Trat.: pré = 76,87; pós = 66,77 $\Rightarrow \Delta_{\text{trat}} = -10,10$. Ctrl.: pré = 54,93; pós = 58,29 $\Rightarrow \Delta_{\text{ctrl}} = +3,36$.

$TE = -10,10 - (+3,36) = -13,46$.

$SD_{\Delta, \text{trat}} = \sqrt{(53,94^2 + 42,81^2 - 2 \cdot 0,5 \cdot 53,94 \cdot 42,81)} \approx 49,33 \Rightarrow SE_{\Delta, \text{trat}} = 49,33/\sqrt{23} = 10,29$.

$SD_{\Delta, \text{ctrl}} = \sqrt{(33,53^2 + 35,67^2 - 2 \cdot 0,5 \cdot 33,53 \cdot 35,67)} \approx 34,65 \Rightarrow SE_{\Delta, \text{ctrl}} = 34,65/\sqrt{22} = 7,39$.

$seTE = \sqrt{(10,29^2 + 7,39^2)} = 12,66$.

Fórmulas (por estudo i)

$$\text{Var}(TE_i) = SE_{\Delta, i, \text{trat}}^2 + SE_{\Delta, i, \text{ctrl}}^2 \quad \Rightarrow \quad SE(TE_i) = \sqrt{\text{Var}(TE_i)}$$

$$IC_{95\%}(TE_i) = TE_i \pm 1,96 \times SE(TE_i)$$

Matin et al. (2022) — $n_{\text{trat}} = 15$; $n_{\text{ctrl}} = 15$

Entradas já obtidas:

- $TE_1 = -18,31$
- $SE_{\Delta, \text{trat}} = 8,34$
- $SE_{\Delta, \text{ctrl}} = 5,32$

Variância e erro-padrão do efeito:

$$\text{Var}(TE_1) = 8,34^2 + 5,32^2 = 69,56 + 28,30 = 97,86$$

$$SE(TE_1) = \sqrt{97,86} \approx 9,8853$$

Margem de erro (95%):

$$ME_1 = 1,96 \times 9,8853 = 19,3752$$

IC95% (Wald):

$$IC_{95\%}(TE_1) = -18,31 \pm 19,3752 \Rightarrow [-37,6852 ; 1,0652]$$

(interpretação: inclui 0)

Dahri et al. (2018) — $n_{\text{trat}} = 23$; $n_{\text{ctrl}} = 22$

Entradas já obtidas:

- $TE_2 = -13,46$
- $SE_{\Delta, \text{trat}} = 10,29$
- $SE_{\Delta, \text{ctrl}} = 7,39$

Variância e erro-padrão do efeito:

$$\text{Var}(TE_2) = 10,29^2 + 7,39^2 = 105,90 + 54,60 = 160,50$$

$$SE(TE_2) = \sqrt{160,50} \approx 12,6632$$

Margem de erro (95%):

$$ME_2 = 1,96 \times 12,6632 = 24,8199$$

IC95% (Wald):

$$IC_{95\%}(TE_2) = -13,46 \pm 24,8199 \Rightarrow [-38,2799 ; 11,3599]$$

(interpretação: inclui 0)

Na combinação entre estudos, adotou-se modelo de efeitos aleatórios. As análises foram realizadas sob modelo de efeitos aleatórios, adotando-se o método de DerSimonian e Laird para estimar a variância entre estudos (τ^2) (DerSimonian & Laird, 1986) e aplicando-se o ajuste de Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman para a construção dos intervalos de confiança (Hartung & Knapp, 2001; Sidik & Jonkman, 2002).

Denotando $V_i = (SE_{TE_i})^2$ o estimador de heterogeneidade clássico fornece

$$Q = \sum w_i^{(FE)} (TE_i - \theta_{FE})^2$$

com

$$w_i^{(FE)} = 1/v_i$$

$$\theta_{FE} = \frac{\sum w_i^{(FE)} TE_i}{\sum w_i^{(FE)}}$$

Obteve-se $Q = 0,091$ com $gl = 1$, de modo que $Q < gl$ e a variância entre estudos é $\tau^2 = 0$. Assim, os pesos de efeitos aleatórios coincidem com a variância inversa:

$$w_i = \frac{1}{v_i + \tau^2} = \frac{1}{seTE_i^2}$$

Pesos relativos: 62,1% (Matin) e 37,9% (Dahri). A média ponderada é

$$\hat{\theta} = \frac{\sum w_i TE_i}{\sum w_i}$$

Para os intervalos de confiança combinados, utilizou-se ajuste baseado em distribuição t com $gl = k - 1 (= 1)$, com reescalonamento do erro pela variância observada dos TEi em torno de $\hat{\theta}$.

O intervalo obtido foi $[-46,36; 13,42]$. A heterogeneidade foi nula sob as métricas usuais: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$; o teste Q não foi significativo ($p = 0,762$). Embora ambos os estudos indiquem redução do CGRP no braço intervenção (TE negativos), o intervalo combinado inclui o nulo, não corroborando significância estatística na síntese.

$$\hat{\theta} \pm t_{0,975, gl} SE_{HK}, \quad gl = k - 1$$

Cálculo de SEHK

Com $\tau^2 = 0$: $w_1 = 1/v_1 = 1/97,719512 = 0,01023337$; $w_2 = 1/v_2 = 1/160,357191 = 0,00623608$; $\sum w_i = 0,01646945$.

$\hat{\theta} = (w_1 \cdot y_1 + w_2 \cdot y_2) / \sum w_i$, com $y_1 = -18,31$ e $y_2 = -13,46 \Rightarrow \hat{\theta} = -16,473571$.

Resíduos: $e_1 = y_1 - \hat{\theta} = -1,836429$; $e_2 = y_2 - \hat{\theta} = 3,013571$.

$Q^* = \sum w_i \cdot e_i^2 = 0,01023337 \cdot (-1,836429)^2 + 0,00623608 \cdot (3,013571)^2 = 0,091145$.

Como $k = 2 \Rightarrow k - 1 = 1$: $S^2 = Q^* / [(k - 1) \cdot \sum w_i] = 0,091145 / (1 \cdot 0,01646945) = 5,534210$.

$SEHK = \sqrt{S^2} = \sqrt{5,534210} = 2,352490$.

Com $t_{0,975; 1} = 12,706205$, o IC95% é $\hat{\theta} \pm 12,706205 \cdot 2,352490 \Rightarrow [-46,364791; 13,417650]$.

Lista completa de siglas e abreviações

- n: tamanho total da amostra (*sample size*)
- n_{trat}: número de participantes no grupo tratamento (*number in treatment*)

group)

- n_{ctrl} : número de participantes no grupo controle (*number in control group*)
- DiD: diferença-das-diferenças (*difference-in-differences*)
- Δ_{trat} : variação média no grupo tratamento (pós – pré) (*delta treatment*)
- Δ_{ctrl} : variação média no grupo controle (pós – pré) (*delta control*)
- SD_{Δ} : desvio-padrão da diferença (*standard deviation of the change*)
- r : coeficiente de correlação entre medidas repetidas pré e pós-intervenção (*correlation coefficient*)
- SE_{Δ} : erro-padrão da diferença (*standard error of the change*)
- TE: efeito do tratamento (*treatment effect*)
- $seTE$: erro-padrão do efeito do tratamento (*standard error of the treatment effect*)
- v_i : variância do estudo i (*variance of study i*)
- ME_i – Margem de erro da estimativa do estudo i (*margin of error of the estimate for study i*)
- Q : estatística de heterogeneidade de Cochran (*Cochran's Q statistic*)
- p_Q : valor de p do teste Q (*p -value of Cochran's Q test*)
- gl : graus de liberdade (*degrees of freedom*)
- τ^2 : variância entre estudos (*between-study variance*)
- I^2 : porcentagem da variabilidade total atribuída à heterogeneidade entre estudos (*I -squared statistic*)
- k : número de estudos incluídos na meta-análise (*number of studies*)
- w_i : peso atribuído ao estudo i na meta-análise (*weight of study i*)
- θ : estimativa combinada do efeito do tratamento (*pooled treatment effect estimate*)
- e_i : resíduo do estudo i em relação a θ (*residual*)
- Q^* : soma ponderada dos quadrados dos resíduos (*weighted sum of squared residuals*)
- S^2 : variância ajustada segundo HKSJ (*Hartung–Knapp–Sidik–Jonkman adjusted variance*)
- SEHK: erro-padrão ajustado pelo método Hartung–Knapp–Sidik–Jonkman (*Hartung–Knapp standard error*)
- $seTE_i$ (standard error of the treatment effect, estudo i): Erro-padrão do efeito de tratamento do estudo i (efeito = diferença-das-diferenças)

- TE_i (treatment effect): diferença das diferenças (DiD) em unidades naturais (pg/mL), calculada como a variação média (pós – pré) no grupo tratamento menos a variação média (pós – pré) no grupo controle, para cada estudo i .
- $t_{0,975;gl}$: valor crítico da distribuição t de Student para 97,5% de confiança e gl graus de liberdade
- MD: diferença média (*mean difference*)
- IC95%: intervalo de confiança de 95% (*95% confidence interval*)
- HKSJ: método Hartung–Knapp–Sidik–Jonkman (*Hartung–Knapp–Sidik–Jonkman method*)
- CGRP: peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (*calcitonin gene-related peptide*)