

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE FARMÁCIA

LAÍS BHERING MARTINS

**MIGRÂNEA: ASPECTOS NUTRICIONAIS, METABÓLICOS E USO DO  
GENGIBRE (*Zingiber officinale* Rosc.) COMO ESTRATÉGIA  
TERAPÊUTICA**

**Belo Horizonte  
2019**

**LAÍS BHERING MARTINS**

**MIGRÂNEA: ASPECTOS NUTRICIONAIS, METABÓLICOS E USO DO  
GENGIBRE (*Zingiber officinale Rosc.*) COMO ESTRATÉGIA  
TERAPÊUTICA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência de Alimentos da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Doutora em Ciência de Alimentos.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Adaliene Versiani Matos Ferreira

Coorientador: Prof. Dr. Antônio Lucio Teixeira

**Belo Horizonte  
2019**

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por conduzir todos os meus planos.

Aos meus queridos orientadores, Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Adaliene Versiani e Prof. Dr. Antônio Lúcio Teixeira pela confiança, ensinamentos e estímulo que me impulsionam a lugares que sozinha eu não chegaria. Sou muito grata a vocês!

À toda minha família que é a base das minhas conquistas! Minha mãe por ser a primeira a acreditar em mim e me apoiar em todos os meus planos, ainda que isto exija dela mais força do que ela já tem. Ao meu pai pelo apoio. Ao meu irmão Iago, por adoçar minha vida com seu amor. Às minhas tias Verinha, Dodora, Olguinha e Tinanja pela torcida e apoio constantes. Às minhas primas-irmãs, Karol e Keylla pela amizade que nos une além do laço sanguíneo. Ao Gustavo e família pela ajuda constante. À Dada por me ensinar que o amor maternal existe independente da ligação biológica. À minha família Martins que torcem por mim de longe.

Aos meus amigos desde pequeninhos, Alessandra, Heloisa, Junia, Samia, Tatiana, Lucas e Murilo, pela amizade sincera.

Aos presentes que a pesquisa me trouxe: Nayara, minha amiga e parceira em qualquer lugar e em qualquer momento; Aninha e Fred, amigos queridos que foram minha família em Paris; Ana Maria, minha amiga-mãe que tanto me ensina; Jenneffer, meu apoio em vários momentos desta pesquisa.

Às amigas que a nutrição me trouxe, Amanda, Marcinha e Juliana.

Aos amigos que fiz em Paris, por terem me mostrado que uma amizade verdadeira pode ser construída em pouco tempo e se manter forte apesar da distância. Ao Cláudio, que tornou esta experiência ainda mais bonita e feliz!

Aos alunos de iniciação científica que me apoiaram nesta trajetória, Isabel, Tamara, Luciana e Matheus. Às professoras Luana Caroline dos Santos, Larissa Loures Mendes e Paula Martins Horta pela ajuda em etapas diferentes do estudo.

Aos amigos da Faculdade Ciências da Vida. À Silvinha pelo apoio e incentivo sempre.

À todos dos grupos Imunometabolismo, Nutriomics e LIIM pelo aprendizado e experiências. Aos médicos e equipe de apoio do Ambulatório de Cefaleias do Hospital das Clínicas da UFMG.

À todos os participantes desta pesquisa e aos que de alguma forma torceram por mim, muito obrigada!

## RESUMO

A migrânea é um tipo de cefaleia primária de alta prevalência que gera incapacidade aos seus portadores. Apesar disto, sua fisiopatologia não está totalmente esclarecida. O objetivo do estudo foi analisar as diferentes nuances que envolvem a fisiopatologia e as possibilidades terapêuticas da migrânea, incluindo: (i) verificar se a qualidade da dieta se associa como o desenvolvimento e agravamento da doença, (ii) avaliar alterações de biomarcadores em pacientes com diagnóstico da doença, (iii) testar o uso do gengibre como estratégia na prevenção de crises de migrânea, vislumbrando alvos para futuras terapias. Para isso, realizamos dois tipos de estudos: transversal e ensaio clínico duplo-mascarado randomizado placebo-controlado, no Ambulatório de Cefaleias do Hospital das Clínicas/UFMG, Belo Horizonte, MG, Brasil. Indivíduos com diagnóstico de migrânea episódica com idade entre 18 e 60 anos e que não estivessem fazendo uso de tratamento profilático foram recrutados e pareados em sexo, idade e Índice de Massa Corporal (IMC) com indivíduos que não possuíam a doença. Os grupos foram comparados em relação à qualidade da dieta (avaliada por meio do instrumento *Healthy Eating Index* (HEI) - 2015, adaptado para população brasileira) e concentração sérica de biomarcadores. O escore total da qualidade da dieta de indivíduos com migrânea foi inferior do que o apresentado pelo grupo controle. Os pacientes com migrânea apresentaram maior concentração sérica de adiponectina e do fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF). Para verificarmos a efetividade do uso do gengibre como estratégia terapêutica profilática para migrânea, os pacientes foram randomizados na razão de 1:1 em dois grupos que receberam uma cápsula de 200mg de extrato seco de gengibre ou placebo (celulose) três vezes ao dia, durante três meses. Diário da enxaqueca, no qual eram relatados os horários em que o participante esteve com dor, a intensidade da dor, os efeitos colaterais e o medicamento agudo utilizado foi preenchido pelos participantes. Ambos os grupos (gengibre e placebo) obtiveram melhora significativa com o tratamento (42% dos participantes no grupo gengibre e 39% no grupo placebo diminuíram em pelo menos 50% a frequência de crises). Além disso, diminuição na concentração sérica de adiponectina ao final da intervenção foi observada entre os pacientes que responderam ao tratamento. Os resultados sugerem que intervenções nutricionais para melhora da qualidade da dieta, bem como verificação do papel da adiponectina no desenvolvimento da dor,

são parâmetros que devem ser considerados no tratamento da migrânea. No entanto, o uso do gengibre como estratégia profilática deve ser melhor investigado, uma vez que a diminuição na frequência de crises por meio da terapia com gengibre foi similar ao placebo.

**Palavras-chave:** Migrânea. Qualidade da dieta. Adiponectina. Tratamento profilático. Gengibre.

## ABSTRACT

Migraine is a primary headache with high prevalence that causes incapacity. Despite that, its pathophysiology is not fully understood. The objective of this study was to analyze the different factors involved in migraine pathophysiology and new therapeutic possibilities, including: (i) to verify if the diet quality contributes to migraine development and severeness (ii) to test the use of ginger as a migraine prophylactic treatment and (iii) to evaluate changes in biomarkers in migraine patients. For this, we performed two types of studies: cross-sectional study and double-blind placebo-controlled randomized clinical trial in the Headache Clinic of UFMG (Belo Horizonte, MG, Brazil). Patients with episodic migraine, aged between 18 and 60 years who were not taking other prophylactic treatment were paired by gender, age and Body Mass Index (BMI) with individuals without migraine. The groups were compared in relation to diet quality (evaluated by the Healthy Eating Index (HEI), version 2015, adapted for the Brazilian population) and serum concentration of biomarkers. The total diet quality score was lower in migraine patients than in the control group. Migraine patients had higher adiponectin and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) serum level. In order to verify the efficacy of ginger in migraine prophylactic therapeutic, patients were randomized 1:1 in two groups that received one capsule containing 200mg of ginger extract or placebo (cellulose) three times a day for three months. A migraine diary, which reported days with headache pain, pain intensity, side effects and use of acute drug, was filled out by the participants. Both groups (ginger and placebo) had significant improvement (42% of patients in ginger group and 39% of patients in placebo group decrease the frequency of migraine attacks in at least 50%). Serum adiponectin level was lower at the end of the treatment among patients who responded to the treatment. The results suggested that nutritional interventions are needed to improve diet quality, as well as verification of the role of adiponectin in pain development, are parameters that should be considered in the migraine treatment. However, the use of ginger as prophylactic migraine treatment should be better investigated, since ginger therapy decreased the migraine attacks frequency as much as placebo.

**Keywords:** Migraine. Diet Quality. Adiponectin. Prophylactic treatment. Ginger.

## LISTA DE TABELAS

### *Capítulo 1*

- 1 Dados demográficos e de saúde de indivíduos com e sem migrânea. Belo Horizonte – MG.....29
- 2 Consumo alimentar de indivíduos com e sem migrânea. Belo Horizonte – MG.....30

### *Capítulo 2*

- 1 Dados demográficos e de saúde de indivíduos com e sem migrânea. Belo Horizonte – MG.....42

### *Capítulo 3*

- 1 Dados demográficos e de saúde de pacientes com migrânea. Belo Horizonte – MG.....59
- 2 Escalas de impacto da dor da migrânea, depressão e ansiedade. Belo Horizonte – MG.....61
- 3 Dados demográficos e de saúde de indivíduos com migrânea que responderam e não responderam ao tratamento. Belo Horizonte – MG.....63

## LISTA DE FIGURAS

### *Capítulo 1*

- 1 Qualidade da dieta de indivíduos com e sem migrânea.....31

### *Capítulo 2*

- 1 Concentrações séricas de (A) Adiponectina, (B) Leptina, (C) Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo (BDNF), (D) Fator Neurotrófico Derivado da Glia (GDNF), (E) Fator de Crescimento Neural (NGF) em indivíduos com ou sem migrânea (controles).....43

- 2 Concentrações séricas de (A) Adiponectina, (B) Leptina, (C) Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo (BDNF), (D) Fator Neurotrófico Derivado da Glia (GDNF), (E) Fator de Crescimento Neural (NGF) em indivíduos com migrânea com ou sem aura e indivíduos sem a doença (controles).....44

### *Capítulo 3*

- 1 Fluxograma do estudo.....58

- 2 Dados coletados no diário da enxaqueca (desfechos secundários).....60

- 3 Concentrações séricas de (A) Adiponectina, (B) Leptina, (C) Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo (BDNF), (D) Fator Neurotrófico Derivado da Glia (GDNF), (E) Fator de Crescimento Neural (NGF) em indivíduos com migrânea que responderam e não responderam ao tratamento profilático com extrato seco de gengibre ou placebo.....64



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-LOX	5-lipoxigenase
AGMP	Ácidos graxos mono e poli-insaturado
AINEs	Anti-Inflamatórios Não Esteroidais
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AçúADD	Açúcar de adição
AGS	Ácido Graxo Saturado
BAI	Inventário de Ansiedade de Beck
BDNF	Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo
BDI	Inventário de Depressão de Beck
COEP	Comitê de Ética e Pesquisa
CGRP	Peptídeo Relacionado ao Gene da Calcitonina
COX	Cicloxygenase
FrutMAR	Frutos do mar e proteínas vegetais
FrutT	Fruta Total
FrutI	Fruta Inteira
g	Gramas
GABA	Ácido Gama-Aminobutírico
GDNF	Fator Neurotrófico Derivado da Glia
GrãoI	Grãos Integrais
GrãoR	Grão refinado
HEI	do inglês <i>Healthy Eating Index</i>
HIT-6	do inglês <i>Headache Impact Test</i> , versão 6
HPA	eixo hipotálamo-hipófise-adrenal
IL	Interleucina
IMC	Índice de Massa Corporal
LB	Linha de base
mg	Miligramas
MIDAS	do inglês <i>Migraine Disability Test</i>
mL	Mililitros
Na	Sódio
NGF	Fator de Crescimento Neural
NKA	Neurocinina A
OMS	Organização Mundial da Saúde
PGE	Prostaglandina
ProtT	Proteína Total
SM	Salário Mínimo
SP	Substância P
SPSS	do inglês <i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
T30	30 dias de tratamento
T60	60 dias de tratamento
T90	90 dias de tratamento
T <sub>max</sub>	Tempo para se atingir o pico da concentração plasmática
TNF	Fator de necrose tumoral
TRPV1	Receptor Vanilóide de Potencial Transitório-1
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VegT	Vegetal total
VegV	Vegetais Verdes e Leguminosas
vs.	Versus

## SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO .....	11
2.	REVISÃO DA LITERATURA .....	13
2.1	EPIDEMIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA DA MIGRÂNEA .....	13
2.1.1	Aspectos nutricionais associados à migrânea .....	14
2.1.2	Marcadores inflamatórios e fatores neurotróficos na fisiopatologia da migrânea .....	16
2.2	TRATAMENTO PROFILÁTICO DA MIGRÂNEA.....	17
2.3	PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS DO GENGIBRE .....	20
3.	HIPÓTESE E APRESENTAÇÃO DA TESE .....	23
4.	OBJETIVOS .....	23
4.1	OBJETIVO GERAL.....	23
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	23
5.	CAPÍTULOS .....	24
5.1.	Capítulo 1: Estado nutricional, consumo alimentar e qualidade da dieta de indivíduos com e sem migrânea .....	24
5.2.	Capítulo 2: Fatores neurotróficos e adipocitocinas em indivíduos com e sem migrânea .....	37
5.3.	Capítulo 3: Ensaio clínico duplo-mascarado randomizado e placebo-controlado do uso do gengibre ( <i>Zingiber officinale Rosc.</i> ) no tratamento profilático da migrânea .....	51
6.	CONCLUSÃO FINAL.....	71
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	72
	APÊNDICES.....	79
	APÊNDICE A - Cefaleias e Nutrição .....	79
	APÊNDICE B - Neurotrophins and Migraine .....	88
	APÊNDICE C - Migraine is associated with altered levels of neurotrophins .....	105
	APÊNDICE D – Double-blind placebo-controlled randomized clinical trial of ginger ( <i>Zingiber officinale Rosc.</i> ) addition in migraine acute treatment.....	117
	ANEXOS .....	137

# 1. INTRODUÇÃO

A migrânea é uma doença neurológica caracterizada por cefaleias com intensidade moderada ou grave, acompanhada por sintomas como náusea, vômito, aversão à luz e barulho (IHS, 2004). As crises de migrânea acarretam impacto na capacidade funcional e na qualidade de vida dos portadores dessa doença, refletindo no aumento das taxas de absenteísmo e redução da produtividade, representando um custo aproximado de 18 a 27 bilhões de euros anualmente na Europa (BIGAL; LIPTON, 2009; BLOUDEK et al., 2012; HU et al., 1999).

A etiologia da migrânea é multifatorial e, apesar do impacto gerado pela doença, sua fisiopatologia ainda não está totalmente elucidada. Atualmente, grande número de evidências apontam para ativação e sensibilização de fibras sensoriais trigeminais, as quais inervam estruturas cranianas e desencadeiam processos inflamatórios, causando estado de inflamação neurogênica (BURSTEIN; NOSEDA; BORSOOK, 2015; NOSEDA; BURSTEIN, 2013; WAEBER; MOSKOWITZ, 2005). Diversos fatores podem provocar a ativação de fibras trigeminais, o que pode justificar a etiologia multifatorial da doença, incluindo fatores endógenas ou exógenas (WAEBER; MOSKOWITZ, 2005). Alterações nas concentrações de biomarcadores séricos têm sido observadas em pacientes com migrânea e questionamentos sobre a participação de marcadores inflamatórios e fatores neurotróficos na ativação de fibras trigeminais são crescentes (MARTINS, L. B. et al., 2015; MARTINS, L. B.; TEIXEIRA; DOMINGUES, 2017). Em paralelo, alguns alimentos são apontados como desencadeantes de crises de migrânea e nutrientes específicos como magnésio e vitaminas do complexo B, parecem participar de mecanismos fisiopatológicos da doença (DHILLON; SINGH; LYALL, 2011; MARTINS, L. B.; et al., 2013). Diante da variedade de fatores associados à doença, estudos mecanísticos podem auxiliar no desenvolvimento de estratégias que visem à profilaxia de crises.

A terapia medicamentosa é considerada no tratamento profilático da migrânea. O uso de medicamentos na profilaxia de crises é uma alternativa que, quando eficaz, diminui o impacto ocasionado pela doença. Entretanto, alguns fatores influenciam no fracasso da terapia medicamentosa, incluindo a expectativa irreal do paciente, o abuso de medicamentos analgésicos, que por sua vez, compromete a resposta terapêutica à droga profilática, e o abandono ao tratamento (LIPTON et al., 2003). A estimativa da taxa de pacientes que aderem ao tratamento profilático medicamentoso da migrânea

pode variar de 16-56% (média de 24%) no período de seis meses a um ano (SENG et al., 2015).

O motivo mais comum de abandono à terapia medicamentosa da migrânea é a ocorrência de efeitos colaterais, como ganho de peso, alterações de humor, distúrbios do sono e problemas de memória (GURSOY; ERTAS, 2013; SENG et al., 2015). Diante disso, a procura por tratamentos complementares e alternativos que complementem os medicamentos convencionais, ajudando a alcançar resultado eficiente, e que apresentem menores efeitos colaterais é crescente entre os pacientes que possuem migrânea (GAUL et al., 2009; SUN-EDELSTEIN; MAUSKOP, 2011).

Nesse contexto, estudos anteriores demonstraram potencial analgésico do gengibre (*Zingiber officinale* Rosc.) ao inibir a biossíntese de prostaglandinas por meio da diminuição da expressão da enzima ciclooxigenase-2 (COX-2), de forma similar aos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) (JOLAD et al., 2004; LI et al., 2012; SHEN; HONG; KIM, 2005; THOMSON et al., 2002). Também já foi demonstrada ação anti-inflamatória do gengibre, por meio de estudos *in vitro* (LI et al., 2012) e *in vivo* (HABIB et al., 2008). De fato, as vias que o gengibre parece modular estão associadas a mecanismos nociceptivos. A ação do gengibre no tratamento agudo da migrânea foi demonstrada em estudo anterior do nosso grupo de pesquisa, no qual observamos que o consumo de 400mg de extrato de gengibre conciliado com cetoprofeno intravenoso no momento da crise foi mais eficaz que o placebo em aliviar a dor (MARTINS, L. B. et al., 2019).

Considerando o exposto, o objetivo do estudo foi analisar as diferentes nuances que envolvem a fisiopatologia e a possibilidades terapêuticas da migrânea, incluindo: verificar se a qualidade da dieta contribui para o desenvolvimento e agravamento da doença, testar o uso do gengibre como estratégia na prevenção de crises de migrânea e avaliar alterações em biomarcadores em pacientes com diagnóstico da doença, vislumbrando alvos para futuras terapias.

## **2. REVISÃO DA LITERATURA**

### **2.1 EPIDEMIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA DA MIGRÂNEA**

A migrânea é um tipo de cefaleia primária que atinge cerca de 12% da população ocidental e 15,2% dos brasileiros, sendo mais prevalente entre as mulheres e indivíduos na idade reprodutiva (BIGAL; LIPTON, 2009; LIPTON et al., 2007; LIPTON et al., 2001; QUEIROZ et al., 2009; SILBERSTEIN, 2004).

A crise de migrânea apresenta duração de 4 a 72 horas, localização unilateral, caráter pulsátil, intensidade moderada ou intensa, exacerbada por atividade física diária e é geralmente acompanhada por sintomas de náusea, vômito, fotofobia (aversão à luz) e fonofobia (aversão à barulho). Além disso, pode ser precedida por sinais neurológicos focais denominados aura. A cronicidade da doença é considerada quando o indivíduo apresenta mais de 15 crises por mês, por mais de três meses, sendo que pelo menos oito delas devem ter características típicas de migrânea, descritas acima (IHS, 2004). Durante a crise de migrânea aproximadamente 53% dos indivíduos relatam grande prejuízo para realizar suas atividades ou necessidade de repouso (LIPTON et al., 2007).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a migrânea está entre as vinte doenças mais incapacitantes em todo o mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION., 2011). Considerando apenas o momento da crise (período ictal da doença), a migrânea representa a sétima principal causa de incapacidade a nível mundial (VOS et al., 2012).

Apesar da alta prevalência e do impacto gerado, a fisiopatologia da migrânea não está totalmente esclarecida. Atualmente, grande número de evidências indica que o desenvolvimento das crises decorre da ativação de fibras aferentes trigeminais, as quais inervam tecidos cranianos, em particular as meninges e seus vasos sanguíneos (VECCHIA; PIETROBON, 2012). A ativação trigeminal induz a liberação de neuropeptídeos vasoativos pelas fibras sensoriais, tais como o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), a neurocinina A (NKA) e a substância P (SP). A liberação desses neuropeptídeos desencadeia uma cascata de eventos inflamatórios caracterizados por extravasamento de proteínas plasmáticas, degranulação de mastócitos e liberação de mediadores inflamatórios, tais como bradicinina e prostaglandinas (PGE) (LONGONI; FERRARESE, 2006; MARKOWITZ; SAITO; MOSKOWITZ, 1987; MOSKOWITZ, 1984; WAEBER; MOSKOWITZ, 2005).

Os agentes responsáveis pela ativação das fibras trigeminais ainda continuam obscuros na literatura (WAEBER; MOSKOWITZ, 2005). É provável que diferentes fatores contribuam para o desenvolvimento de crises de migrânea em indivíduos susceptíveis, incluindo fatores genéticos, endógenos (idade, sexo, composição corporal, dentre outros) e exógenos (alimentação, alterações no sono e humor, dentre outros) (WAEBER; MOSKOWITZ, 2005). Alguns grupos populacionais específicos, como indivíduos obesos e aqueles que possuem sintomas depressivos e ansiosos apresentam maior gravidade e prevalência de migrânea (DOMINGUES et al., 2008; MERIKANGAS; STEVENS, 1997; PETERLIN; CALHOUN; BALZAC, 2012; SCHER; LIPTON; STEWART, 2002), demonstrando também que estas são condições que apresentam vias de ativação em comum com a migrânea.

O estado de depressão alastrante cortical foi proposto como responsável pela despolarização e ativação das fibras trigeminais na migrânea com aura. Neste evento, ocorrem ondas de hiperatividade e inatividade neural, que resultam na liberação de substâncias no fluido intra e extracelular, tais como os íons potássio e hidrogênio, óxido nítrico, ácido araquidônico e PGE. Tal evento é proposto como responsável pela despolarização e ativação das fibras trigeminais na migrânea com aura. Entretanto, sua relação na patogênese da migrânea sem aura ainda necessita de maior esclarecimento (MOSKOWITZ, 2007).

A heterogeneidade clínica reflete o caráter multifatorial da migrânea, no qual existe complexa associação entre fatores endógenos e ambientais, apontando diferentes vias relacionadas e susceptíveis a intervenções terapêuticas.

### **2.1.1 Aspectos nutricionais associados à migrânea**

Dentre os fatores ambientais apontados como desencadeantes de migrânea, o estado nutricional e o consumo de alimentos específicos se destacam. Como mencionado anteriormente, a migrânea apresenta comorbidade com a obesidade (BOND et al., 2011). Indivíduos obesos apresentam maior frequência e intensidade de crises de migrânea (BIGAL; LIBERMAN; LIPTON, 2006). O mecanismo que justifica esta associação ainda não está claro na literatura, mas é possível que haja participação de mediadores inflamatórios (incluindo adipocitocinas), os quais se apresentam alterados em ambas as doenças (CHAI et al., 2014).

Corroborando estes dados, estratégias para perda de peso, como modificação no hábito alimentar, podem contribuir para redução das crises de migrânea (BOND et

al., 2011). A alimentação é apontada como um fator relevante no tratamento da migrânea não somente por contribuir para perda de peso. Alimentos específicos, como chocolate, alimentos lácteos, frutas cítricas, café, adoçante e bebidas alcoólicas são relatados como gatilhos de crises. Parcela importante de pacientes com migrânea associam o consumo de algum alimento ao desenvolvimento de crises, variando de 12 a 60% dependendo do estudo (MARTINS, L.; TEIXEIRA; FERREIRA, 2017). Mais informações em relação aos alimentos gatilhos para crises de migrânea estão descritos no **APÊNDICE A** desta tese.

Desta forma, é possível que indivíduos que possuam a doença apresentem padrão alimentar diferenciado, que pode refletir na qualidade da dieta e/ou no consumo alterado de nutrientes específicos. Nazari e colaboradores (2012) observaram que mulheres com diagnóstico de migrânea apresentavam frequência de consumo de frutas e vegetais inferior à consumida por mulheres sem a doença (NAZARI; EGHBALI, 2012). Evans e colaboradores (2015) também observaram consumo diminuído de frutas e vegetais verde-escuros e alaranjados entre mulheres com relato de migrânea e cefaleia intensa (EVANS et al., 2015). O consumo diminuído de frutas e vegetais pode acarretar a diminuição da qualidade da dieta e a deficiência de vitaminas e minerais, dos quais estes alimentos são fontes. Em estudo anterior do nosso grupo de pesquisa foi mostrado que intervenção nutricional em mulheres com migrânea pode gerar melhora da qualidade da dieta e diminuição da gravidade da doença (COSTA et al., 2019). Portanto, a avaliação do padrão dietético e a qualidade da dieta consumida por indivíduos que apresentam migrânea são relevantes, uma vez que podem ser instrumentos interessantes no tratamento da doença.

Em paralelo a isto, alguns estudos propõem a participação de minerais e vitaminas específicos na fisiopatologia da migrânea, por estarem envolvidos em vias associadas à função neuronal, liberação hormonal e alterações vasculares (DHILLON et al., 2011). Outro estudo recente do nosso grupo demonstrou que mulheres com migrânea apresentam menores concentrações plasmáticas de cálcio, cobre, magnésio e zinco comparadas ao grupo controle (SILVA, 2019). Assarzagdegan e colaboradores (2016) propuseram que a concentração sérica de magnésio é um fator de risco para migrânea, estando diminuída tanto no período ictal quanto no período interictal (ASSARZADEGAN et al., 2016). No entanto, poucos são os estudos que procuraram verificar se o consumo alimentar destes nutrientes difere na população de pacientes com migrânea, o que poderia justificar a deficiência sérica observada.

### **2.1.2 Marcadores inflamatórios e fatores neurotróficos na fisiopatologia da migrânea**

É proposto na literatura que a ativação de fibras trigeminais e posterior liberação de neuropeptídeos vasoativos desencadeiem um estado de inflamação neurogênica (MALHOTRA, 2016). A liberação de CGRP pode induzir vasodilatação e estimular a degranulação de mastócitos, enquanto a SP promove extravasamento de proteínas (RADDANT; RUSSO, 2011). Estes eventos podem aumentar a produção e liberação de mediadores inflamatórios, como bradicininas, histaminas e PGE, capazes de produzir sensibilização nociceptiva (BURSTEIN; JAKUBOWSKI; RAUCH, 2011; PETHO; DEROW; REEH, 2001). Alterações em marcadores inflamatórios periféricos foram observadas em estudos prévios. Durante a crise de migrânea foi encontrado aumento das concentrações séricas de fator de necrose tumoral (TNF) (PERINI et al., 2005; SARCHIELLI et al., 2006), interleucina (IL)-6 (SARCHIELLI et al., 2006; UZAR et al., 2011), IL-10 (FIDAN et al., 2006; PERINI et al., 2005) e IL-1 $\beta$  (PERINI et al., 2005; UZAR et al., 2011) e redução de IL-4 (SARCHIELLI et al., 2006), sugerindo participação de vias inflamatórias no processo da dor da migrânea.

Estudos anteriores também demonstraram que as concentrações de adipocitocinas circulantes (citocinas produzidas pelo tecido adiposo) estão alteradas em pacientes com migrânea (DUARTE et al., 2014; PETERLIN et al., 2013; BERNECKER et al., 2010). Corroborando esses dados, trabalho realizado por nosso grupo de pesquisa demonstrou que pacientes com migrânea crônica e episódica apresentavam maior concentração sérica de adiponectina do que indivíduos que não apresentavam a doença (DUARTE et al., 2014). A adiponectina apresenta caráter inflamatório ou anti-inflamatório dependendo da sua isoforma. Peterlin e colaboradores (2013) observaram associação da razão entre adiponectina de alto e baixo peso molecular com a gravidade da dor da migrânea (PETERLIN et al., 2013). As isoformas de alto e médio peso molecular são capazes de ativar vias inflamatórias e poderiam contribuir para exacerbação da inflamação (PETERLIN et al., 2013).

Em relação a outras adipocitocinas, os resultados são conflitantes. Guldiken e colaboradores (2008) não observaram diferença na concentração sérica de leptina entre pacientes com migrânea episódica e controles após ajuste por percentual de gordura (GULDIKEN et al., 2008). Por outro lado, Bernecker e colaboradores (2010) observaram aumento na concentração sérica de leptina em mulheres com migrânea não obesas quando comparadas a controles pareadas por IMC (BERNECKER et al.,



2010). Mais recentemente, Pisanu e colaboradores (2017) observaram aumento na concentração sérica de leptina em pacientes com migrânea com aura após ajuste por variáveis clínicas e antropométricas (PISANU et al., 2017). Os autores sugerem que os resultados conflitantes dos estudos podem ser devidos aos diferentes subtipos de migrânea, sendo assim, características como a presença de aura e a cronicidade da doença devem ser consideradas nas análises.

Outros mediadores capazes de ativar respostas nociceptivas são os fatores neurotróficos. Estas proteínas são responsáveis pela sobrevivência e função neuronal (CHAO, 2003). A maioria dos fatores neurotróficos são membros de três famílias principais, divididas de acordo com a estrutura molecular e interação com receptores, são elas: (i) família das neurotrofinas (NTs), composta pelo fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF), fator de crescimento neural (NGF), neurotrofina-3 (NT-3) e neurotrofina-4/5 (NT-4/5); (ii) família do fator neurotróficos derivados de linhagens da célula da glia, cujo principal membro é o fator neurotrófico derivado da glia (GDNF) e (iii) família das citocinas neuropoiéticas, que inclui moléculas pertencentes à família da IL-6 que possuem em comum a subunidade glicoproteína 130 no complexo do receptor, incluindo a IL-6, IL-11, oncostatina M, fator inibidor de leucemia, cardiotrofina 1 e o fator neurotrófico ciliar (BOYD; GORDON, 2003; DEISTER; SCHMIDT, 2006).

Alterações nas concentrações periféricas e centrais de fatores neurotróficos foram previamente observadas em pacientes com migrânea (MARTINS, L. B. et al., 2017). No entanto, os resultados ainda são conflitantes e o conhecimento acerca deste tema ainda é incipiente. Estas proteínas são capazes de ativar vias relacionadas à dor, tais como o aumento da sensibilidade de receptor de potencial transiente vanilóide do subtipo 1 (TRPV1), que é um importante mediador para liberação de CGRP e SP (MARTINS, L. B. et al., 2017). Maiores detalhes sobre a participação de fatores neurotróficos na migrânea estão descritos nos APÊNDICES B e C desta tese. Diante dos indícios que sugerem a participação destes marcadores na fisiopatologia da migrânea e os resultados conflitantes de estudos anteriores, mais trabalhos são necessários para demonstrar esta correlação.

## **2.2 TRATAMENTO PROFILÁTICO DA MIGRÂNEA**

O tratamento profilático da migrânea tem como objetivos principais a redução da frequência, gravidade e duração das crises e melhora da resposta ao tratamento agudo e da capacidade funcional do paciente (ESTEMALIK; TEPPER, 2013). Previamente, a

terapia preventiva para crises de enxaqueca era indicada para os pacientes que apresentassem mais de duas crises de enxaqueca no mês (RAMADAN et al., 2000). Nos dias atuais, é recomendado que a escolha pelo método profilático de crises deve levar em consideração fatores individuais como a preferência do paciente, efeitos adversos apresentados com o uso de medicamento para tratamento agudo, incapacidade gerada pelas crises, entre outros (RAMADAN et al., 2000). Aproximadamente 38% dos pacientes com enxaqueca são candidatos para o uso de profilaxia medicamentosa, no entanto, apenas 3 a 13% se encontram em tratamento (LIPTON et al., 2007). Parcela importante dos pacientes com migrânea abandonam o tratamento devido à insatisfação com a terapia medicamentosa e a ocorrência de efeitos colaterais que acabam por comprometer a capacidade funcional do indivíduo (RAMADAN et al., 2000). A adesão à profilaxia medicamentosa entre os pacientes com migrânea varia de 41 a 95% nos primeiros dois meses e declina para 21 a 80% quando considerado seis meses de tratamento (HEPP; BLOUDEK; VARON, 2014). Paralelo a isso, Heckman e colaboradores (2011) observaram que adesão abaixo de 80% está associada com diagnóstico de depressão e menor auto eficiência do tratamento profilático da migrânea, ou seja, a habilidade do paciente prevenir ou gerenciar as crises de cefaleia (HECKMAN; ELLIS, 2011).

Dentre os medicamentos utilizados no tratamento profilático para crises de migrânea se incluem: antidepressivos, anti-hipertensivos, beta-bloqueadores e bloqueadores do canal de cálcio. Estes medicamentos agem por meio de diferentes vias, cujo efeito principal é a inibição da depressão alastrante cortical (ESTEMALIK; TEPPER, 2013). Algumas drogas possuem mecanismo antiadrenérgico, gabaérgico ou moduladores da liberação de serotonina. Esta ação gera a inibição da liberação de neurotransmissores excitatórios e estímulo da produção dos inibitórios (ESTEMALIK; TEPPER, 2013).

Os antidepressivos tricíclicos previnem a inflamação neurogênica e a excitação neuronal por meio do bloqueio de receptores de serotonina e regulação positiva dos receptores gabaérgicos, contribuindo na prevenção de crises de migrânea (ESTEMALIK; TEPPER, 2013).

Os bloqueadores de canal de cálcio também agem reduzindo a liberação de neurotransmissor excitatório e suprimindo a depressão alastrante cortical (ESTEMALIK; TEPPER, 2013).

Beta bloqueadores são uma das classes de drogas de primeira escolha para profilaxia da migrânea e possui ação antiadrenérgica (MODI; LOWDER, 2006). Mais de uma via é modificada por essa classe de droga para inibir a excitação neuronal, que inclui: bloqueio do receptor de noradrenalina e redução na síntese e liberação deste neurotransmissor (ESTEMALIK; TEPPER, 2013).

Drogas anticonvulsivantes, como o Topiramato, Ácido Valproico e derivados, são utilizadas na prevenção de crises de migrânea baseado na inibição da hiperexcitabilidade cortical (MODI; LOWDER, 2006). O Topiramato aumenta a atividade do Ácido Gama-Aminobutírico (GABA) e inibe receptores glutamatérgicos (ESTEMALIK; TEPPER, 2013). O Ácido Valproico e derivados suprimem inflamação neurogênica, aumentam a síntese e a responsividade de GABA, além de inibirem a degradação deste neurotransmissor (ESTEMALIK; TEPPER, 2013).

Além das drogas sintéticas, algumas vitaminas, minerais e fitoterápicos foram testados no tratamento profilático da migrânea. Estudos com suplementos orais de magnésio (PEIKERT; WILIMZIG; KOHNE-VOLLAND, 1996), ácido alfa-lipóico (MAGIS et al., 2007), coenzima Q10 (ROZEN et al., 2002; SANDOR et al., 2005) e riboflavina (SCHOENEN; JACQUY; LENAERTS, 1998), bem como extrato das plantas *Petasites hybridus* (carrapicho) e *Feverfew* (JOHNSON et al., 1985; LIPTON et al., 2004) se mostraram efetivos na profilaxia das crises de migrânea. Os possíveis mecanismos de ação destes componentes para a prevenção de crises inclui inibição da síntese de leucotrienos, melhora da função mitocondrial e modulação de neurotransmissores (ESTEMALIK; TEPPER, 2013).

Estudos anteriores, incluindo um realizado por nosso grupo de pesquisa, demonstraram a ação analgésica do gengibre quando utilizado no momento da crise de migrânea, ou seja, no tratamento agudo da dor (MAGHBOOLI et al., 2014; MARTINS, L. B. et al., 2019; MUSTAFA; SRIVASTAVA, 1990). Apesar disso, apenas um estudo de caso até o momento avaliou o uso do gengibre na prevenção de crises. Este estudo, realizado por Mustafa e Srivastava (1990), o paciente envolvido recebeu 500 a 600mg gengibre em pó misturado a água três vezes ao dia, três a quatro dias após a crise de migrânea. Este tratamento foi efetivo em prevenir a reincidência de crises. No entanto, até o momento não há ensaios clínicos que objetivaram avaliar a ação do gengibre na prevenção de crises.

## 2.3 PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS DO GENGIBRE

O gengibre, de nome científico *Zingiber officinale* Roscoe, é consumido como especiaria em todo o mundo devido ao aroma e sabor pungente do rizoma (GRZANNA; LINDMARK; FRONDOZA, 2005; LI et al., 2012). A origem do gengibre é asiática, acredita-se que o cultivo inicial foi no sul da China e Índia, países onde este alimento é utilizado na medicina tradicional há milhares de anos (SEMWAL et al., 2015).

Diversos compostos bioativos estão presentes no rizoma do gengibre, sendo os não voláteis os maiores constituintes e aos quais são atribuídas funções medicinais (JOLAD et al., 2004; RAHMANI; SHABRMI; ALY, 2014). Os gengerois são os principais compostos fenólicos presentes no gengibre fresco e o shogaois do gengibre seco (RAHMANI et al., 2014). Esses componentes partilham uma porção cetona aromática e diferem entre si pelo comprimento da cadeia lateral e pelo padrão de substituição da mesma (GRZANNA et al., 2005). Atividades farmacológicas são atribuídas aos gengerois e shogaois, como antiemética, antioxidante, anti-inflamatória, antitrombótica e neuroprotetora (CHRUBASIK; PITTLER; ROUFOGALIS, 2005; LI et al., 2012; RAHMANI et al., 2014).

A ação antiemética do gengibre é a propriedade mais utilizada na prática clínica e explorada na literatura (BODE; DONG, 2011). Ensaio clínicos demonstraram a eficácia do gengibre em reduzir sintomas de náusea e vômito durante a gravidez (FISCHER-RASMUSSEN et al., 1991; KEATING; CHEZ, 2002; THOMSON; CORBIN; LEUNG, 2014; VUTYAVANICH; KRAISARIN; RUANGSRI, 2001), induzidos por quimioterapia (PANAHI et al., 2012; PILLAI et al., 2011) ou no pós-operatório (BONE et al., 1990; PONGROJPAW; CHIAMCHANYA, 2003). Alguns mecanismos são propostos para justificar a ação do gengibre em prevenir náuseas e vômitos, incluindo o antagonismo de receptores de SP, acetilcolina e serotonina, ação antioxidante, papel na liberação de vasopressinas, motilidade e esvaziamento gástrico (MARX et al., 2017). Esta ação terapêutica do gengibre pode ser interessante no tratamento da migrânea, uma vez que náusea e vomito são sintomas decorrentes da crise (IHS, 2004).

Outra propriedade do gengibre inclui sua ação anti-inflamatória. O composto do gengibre 6-shogaol se mostrou efetivo em inibir a expressão de citocinas com perfil pró-inflamatório (TNF e IL-1 $\beta$ ) e do fator nuclear kappa B, além de inibir a degradação da proteína quinase I $\kappa$ B em células da micróglia – células imunes residentes no

cérebro – de camundongos, demonstrando provável modulação da neuroinflamação (HA et al., 2012). Os gengerois também demonstraram ação no receptor vaniloide ativado por capsaicina VR1, envolvido em processos de nocicepção, em cultura de células neuronais (DEDOV et al., 2002). Ademais, de forma similar aos anti-inflamatorios não esteroidais (AINEs), componentes do gengibre são capazes de inibir a biossíntese de PGE por meio da diminuição da expressão da enzima COX-2 (JOLAD et al., 2004; LI et al., 2012; SHEN et al., 2005; THOMSON et al., 2002) e se mostraram efetivos em inibir a 5-lipoxigenase (5-LOX), também envolvida na via do ácido araquidônico para produção de leucotrienos (KIUCHI et al., 1992). Segundo Martel-Pelletier e colaboradores (2003), a inibição concomitante das enzimas COX e 5-LOX melhora a ação anti-inflamatória de AINEs e reduz os efeitos colaterais.

Apenas três estudos até o momento avaliaram a eficácia da suplementação de gengibre, sem associação a outra erva, no tratamento da migrânea. Mustafa & Srivastava (1990) descreveram o estudo de caso em que uma mulher de 42 anos tratou as crises de migrânea, de forma aguda e profilática, com doses de 500 a 600mg de gengibre em pó misturado à água pura, totalizando o consumo de 1,5 a 2,0g de pó de gengibre/dia na profilaxia das crises. O uso de medicamentos convencionais (aspirina e diidroergotamina) foi suspenso e a suplementação de gengibre demonstrou efeito redutor e preventivo às crises de migrânea além de diminuição no relato de efeitos colaterais quando comparado ao tratamento convencional. Maghbooli (2014) demonstrou, por meio de ensaio clínico duplo-mascarado, randomizado e controlado, que o uso de 250mg de gengibre em pó na crise de migrânea foi tão efetivo quanto 50mg de sumatriptano em aliviar a intensidade da dor 2h após o consumo (MAGHBOOLI et al., 2014). Recentemente nosso grupo de pesquisa realizou ensaio clínico duplo-mascarado randomizado e placebo-controlado, no qual utilizamos dose de 400mg de extrato seco de gengibre (contendo 5% de principio ativo) em adição a cetoprofeno intravenoso no tratamento da crise de migrânea. Os resultados demonstraram que 1h após a medicação, 93,3% dos pacientes que receberam gengibre apresentaram alívio de dor versus 73,3% dos indivíduos que receberam placebo ( $p=0,04$ ). Diferença estatística significativa também foi encontrada nos tempos: 1h e 30 minutos e 2h após a medicação ( $p= 0,01$  e  $0,04$ , respectivamente), demonstrando que o uso do gengibre como estratégia terapêutica complementar na crise da migrânea foi capaz de aliviar a cefaleia e antecipar a resposta ao medicamento (MARTINS, L. B. et al., 2019) (**APÊNDICE D**).

Considerando a complexidade da fisiopatologia da migrânea e a diversidade de fatores etiológicos que contribuem para o desenvolvimento e gravidade da doença, se faz necessário avaliar diferentes aspectos envolvidos com a doença, bem como, pesquisar novas estratégias terapêuticas com menores riscos e efeitos colaterais ao paciente.

### **3. HIPÓTESE E APRESENTAÇÃO DA TESE**

Diante da heterogeneidade clínica da migrânea, acredita-se que o tratamento profilático efetivo para esta doença deva contemplar aspectos exógenos (os quais abordaremos neste trabalho o estado nutricional, consumo de nutrientes e qualidade da dieta – **Capítulo 1**), endógenos (os quais avaliamos as concentrações séricas de adipocitocina e fatores neurotróficos – **Capítulo 2**) e estratégias complementares e alternativas (das quais verificamos a eficácia do uso do extrato seco de gengibre – **Capítulo 3**).

Para tornar a exposição dos resultados mais didática, cada capítulo foi escrito na forma de artigo científico.

Os apêndices incluídos na tese são produções realizadas pela autora deste trabalho cujos temas são relacionados ao abordado na tese.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVO GERAL**

Analisar aspectos nutricionais que envolvem o tratamento da migrânea episódica, incluindo fatores endógenos e exógenos, além do uso do gengibre como estratégia terapêutica profilática.

### **4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

4.2.1 Avaliar a interferência do estado nutricional, qualidade e composição da dieta na presença e intensidade da migrânea (Capítulo 1).

4.2.2 Verificar alterações em marcadores séricos em pacientes com migrânea (Capítulo 2).

4.2.3 Avaliar o efeito da suplementação de gengibre na frequência, intensidade e duração das crises de migrânea (Capítulo 3).

## 5. CAPÍTULOS

### 5.1 Capítulo 1: Estado nutricional, consumo alimentar e qualidade da dieta de indivíduos com e sem migrânea

#### Resumo

**Introdução:** O consumo alimentar é um fator etiológico da migrânea. No entanto, pouco se sabe sobre o padrão dietético consumido por pacientes com migrânea e a influência da qualidade da dieta na gravidade da doença. **Objetivos:** Verificar se o estado nutricional, a qualidade e a composição da dieta de pacientes com migrânea diferem do consumido por indivíduos que não possuem a doença e analisar a associação destes parâmetros com a gravidade da migrânea. **Métodos:** Este é um estudo transversal, o qual envolveu 90 indivíduos com diagnóstico de migrânea e 62 indivíduos sem o diagnóstico, adultos, de ambos os sexos. Dados demográficos, antropométricos e de saúde foram coletados. A gravidade da migrânea foi mensurada por meio dos questionários: *Headache Impact Test*, versão 6 (HIT-6) e *Migraine Disability Test* (MIDAS). O consumo alimentar foi avaliado por meio de registro alimentar de três dias não consecutivos. Para o cálculo da qualidade da dieta foi utilizado *Healthy Eating Index-2015* (HEI-15), adaptado para população brasileira. **Resultados:** Os grupos não diferiram em relação às variáveis demográficas e antropométricas. O percentual de gordura corporal se correlacionou com a gravidade da migrânea mensurada pelo HIT-6 ( $r=0,29$ ,  $p<0,01$ ). O consumo alimentar de magnésio foi inferior nos pacientes com migrânea ( $p<0,01$ ). No entanto, não houve correlação entre o consumo deste mineral e a gravidade da doença. O escore total da qualidade da dieta de indivíduos com migrânea foi inferior ao grupo controle. Os escores dos componentes: frutas totais, frutas integrais, vegetais totais, grãos refinados e frutos do mar e proteínas vegetais também foram inferiores nos pacientes. Não houve correlação dos escores da qualidade da dieta e a gravidade da doença. **Conclusão:** A qualidade da dieta pode estar associada à presença de migrânea, mas não necessariamente à gravidade da doença. Ademais, fatores influenciados pela dieta, como o aumento da massa adiposa, podem interferir na gravidade da doença.



## **Introdução**

A migrânea é um tipo de cefaleia primária que afeta aproximadamente 960 milhões pessoas em todo o mundo e representa a terceira principal causa de incapacidade entre indivíduos com idade inferior a 50 anos (STEINER; STOVNER; VOS, 2016).

Diversos fatores etiológicos são apontados como desencadeantes de crises de migrânea, incluindo fatores antropométricos e ambientais, como o consumo alimentar e gordura corporal (MARTINS et al., 2013). É bem descrito na literatura que o consumo de alimentos específicos, como queijos e vinhos, pode desencadear crises de migrânea (ZENCIRCI, 2010). Estudo anterior do nosso grupo de pesquisa mostrou que a modificação no padrão alimentar por meio de intervenção nutricional em pacientes com migrânea pode melhorar a qualidade da dieta e reduzir o impacto gerado pela doença (COSTA et al., 2019) Em paralelo a isso, alguns estudos propõem a participação de minerais e vitaminas específicos, em particular magnésio, cobre, ferro, zinco, selênio e vitaminas do complexo B, na fisiopatologia da migrânea (DHILLON; SINGH; LYALL, 2011). No entanto, ainda não é bem explorado na literatura se o consumo dietético de micronutrientes e a qualidade da alimentação de indivíduos com migrânea poderia contribuir para o desenvolvimento e/ou agravamento da doença.

Evans e colaboradores (2015) compararam a qualidade da dieta de mulheres que relatavam ter migrânea ou cefaleia intensa com mulheres que não apresentavam este relato. Os autores demonstraram que, em mulheres eutróficas, a qualidade da dieta daquelas que relatavam ter migrânea ou cefaleia severa era inferior do que o observado no grupo sem migrânea. O mesmo não foi demonstrado em mulheres obesas, sugerindo que a obesidade per si é um fator que interfere na qualidade da dieta e poderia influenciar na interpretação dos resultados (EVANS et al., 2015).

Tendo em vista os argumentos relatados anteriormente que sugerem a influência da alimentação na fisiopatologia da migrânea, este estudo apresenta como objetivo verificar se a qualidade e a composição nutricional da dieta de pacientes com diagnóstico de migrânea diferem da consumida por indivíduos que não possuem a doença e analisar a associação destes parâmetros com a gravidade da migrânea e o estado nutricional dos pacientes.

## **Métodos**

### *Delineamento e participantes*

Trata-se de um estudo transversal realizado no Ambulatório de Cefaleias do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) (Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da UFMG (CAAE: 0311.0.203.000-11), todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Pacientes de ambos os gêneros com idade entre 18 e 60 anos com ou sem (controles) diagnóstico de migrânea episódica, recrutados por meio de chamada pública, foram envolvidos no estudo. O diagnóstico de migrânea foi realizado de acordo a Classificação Internacional de Distúrbios da Cefaleia - 2ª edição (IHS, 2004). Foram excluídos indivíduos que apresentavam cefaleia não caracterizada como migrânea e mulheres gestantes ou lactantes

### *Dados demográficos, clínicos e antropométricos*

Dados demográficos (idade, sexo, estado civil, anos de estudo e renda per capita) e antropométricos (peso e altura) foram coletados por meio de questionário semiestruturado. A avaliação da composição corporal foi complementada com exame de bioimpedância elétrica (Biodynamics®, modelo 310e) para verificação do percentual de gordura corporal. Os participantes foram devidamente instruídos sobre o preparo para o exame.

A renda per capita foi classificada de acordo com a Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios, nas seguintes categorias (i) até meio salário mínimo; (ii) acima de meio até um salário mínimo; (iii) acima de um até dois salários mínimos; (iv) acima de dois salários mínimos (IBGE, 2014). Os participantes também foram questionados quanto ao nível de atividade física e classificados de acordo com o critério estabelecido pelo Instituto de Medicina (IOM, 2005).

A gravidade da migrânea foi mensurada por meio dos questionários: Migraine Disability Test (MIDAS) (FRAGOSO, 2002; STEWART et al., 2001) e Headache Impact Test, versão 6 (HIT-6) (KOSINSKI et al., 2003). O MIDAS é um questionário capaz de quantificar o impacto da cefaleia em número de dias perdidos nas atividades sociais, domésticas e laborais nos últimos três meses. O resultado é obtido por meio da soma dos dias perdidos em cada atividade e classificado conforme a limitação causada pela doença, sendo grau I (escore até 5) – nenhuma ou pouca incapacidade; grau II (escore de 6 a 10) – leve incapacidade; grau III (escore de 11 a 20) – moderada incapacidade e

grau IV (escore acima de 21) – intensa incapacidade (FRAGOSO, 2002). O HIT-6 também mede a incapacidade causada pelas dores de cabeça, porém referente ao mês anterior. Este questionário é composto por seis perguntas cujas alternativas de respostas são dadas em frequência, sendo elas: Nunca (soma seis pontos cada), raramente (soma oito pontos cada), às vezes (soma 10 pontos cada), com muita frequência (soma 11 pontos cada) e sempre (soma 13 pontos cada). O resultado é a soma dos pontos referentes a cada resposta, sendo que escore até 49 pontos representa pouco ou nenhum impacto; de 50 a 55 pontos representa algum impacto; de 56 a 59 pontos representa impacto substancial e acima de 60 pontos representa impacto muito severo (MARTIN et al., 2004).

#### *Avaliação do consumo alimentar e da qualidade da dieta*

O consumo alimentar foi avaliado por meio de registro alimentar de três dias não consecutivos (dois dias de semana e um de final de semana), registrado pelo próprio paciente e conferido pelos avaliadores. As medidas caseiras foram convertidas em gramas e a composição de energia e nutrientes da dieta foi estimada segundo metodologia proposta pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2011) com auxílio da Plataforma Brasil Nutri. O consumo calórico, de macronutrientes e micronutrientes foi quantificado.

Considerando que o alimento é uma matriz complexa de nutrientes e compostos bioativos, optou-se por avaliar a qualidade da dieta, uma vez que a avaliação de nutrientes isolados não é suficiente para explicar a relação entre alimento e saúde (AGUILERA, 2018). Para o cálculo da qualidade da dieta foi utilizado o Índice de Qualidade da Dieta (*Healthy Eating Index*), versão 2015 (HEI-15) (KREBS-SMITH et al., 2018) adaptado para população brasileira (HORTA; VERLY JUNIOR; SANTOS, 2019; SOUZA; LIMA; HORTA, 2019). Este instrumento é composto por nove itens alimentares de adequação da dieta (fruta total, fruta inteira, vegetais totais, vegetais verdes e feijões, grãos integrais, laticínios, proteínas totais, frutos do mar e proteínas vegetais, e ácidos graxos) e quatro itens alimentares de moderação (grãos refinados, sódio, açúcar de adição e gordura saturada). A pontuação de cada componente varia de zero a cinco ou 10. As adaptações realizadas para a população brasileira incluem: (i) devido ao grande consumo de feijão pela população brasileira ( $\geq$  cinco vezes por semana) (BRASIL, 2017), este alimento foi computado somente nos grupos de “frutos do mar e proteínas vegetais” e “proteínas totais”, ao invés de pontuar em quatro categorias (vegetais totais, vegetais verdes e feijões, proteínas totais e frutos do mar e

proteínas vegetais) como ocorre no instrumento não adaptado, para evitar superestimação do consumo de vegetais e do escore total; (ii) alimentos ultraprocessados (como pães, biscoitos, barras de cereal, bebidas lácteas, ketchup, entre outros) não foram computados nos componentes de adequação (frutas totais, frutas integrais, vegetais totais, verduras, grãos integrais, laticínios, proteínas totais, frutos do mar e proteínas vegetais), considerando a recomendação do Guia Alimentar para População Brasileira que orienta evitar o consumo deste tipo de alimento (BRASIL, 2014) (ii) Os tubérculos não foram contabilizados como vegetais pelo fato de a composição nutricional deste grupo de alimentos ser diferente do observado no restante dos vegetais (HORTA et al., 2019; SOUZA et al., 2019). A adaptação do instrumento para população brasileira foi anteriormente testada e apresentou taxas de variabilidade e confiabilidade aceitáveis (SOUZA et al., 2019).

#### *Análise estatística*

As análises dos dados foram realizadas por meio de estatística descritiva analítica com auxílio do software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows Student Version® 20.0. As estatísticas descritivas foram apresentadas como frequências (%), médias e medianas. A distribuição das variáveis quantitativas foi verificada por meio do teste Kolmogorov-Smirnov e aquelas com distribuição normal foram apresentadas na forma de média  $\pm$  desvio-padrão, enquanto as demais, sob a forma de mediana (mínimo – máximo). O teste t de Student simples foi utilizado para comparação de médias e o teste Mann Whitney, para comparação de medianas. As correlações de Pearson ou Spearman foram utilizadas para avaliar as possíveis relações existentes entre as variáveis quantitativas paramétricas e não paramétricas, respectivamente. O nível de significância adotado para todos os testes estatísticos foi de 5% ( $p < 0,05$ ).

O cálculo amostral incluiu no mínimo 60 participantes por grupo para detectar diferença de 12,5% ou mais no escore total da qualidade da dieta entre portadores ou não de migrânea (EVANS et al., 2015), considerando a qualidade da dieta dos pacientes de  $57,9 \pm 10,5$  pontos em estudo prévio do nosso grupo de pesquisa (COSTA et al., 2019), erro alfa de 5% e poder do teste de 80% (HULLEY SB et al., 2013).

## Resultados

### *Características demográficas, clínicas e antropométricas da amostra*

Noventa (90) pacientes com diagnóstico de migrânea episódica com ou sem aura e 62 indivíduos que não apresentavam este diagnóstico foram incluídos no estudo. Os grupos não diferiram em relação ao sexo, idade, estado civil, anos de estudo, escolaridade e renda per capita e em relação ao Índice de massa corporal (IMC), percentual de gordura e nível de atividade física (Tabela 1).

**TABELA 1**  
**Dados demográficos e de saúde de indivíduos com e sem migrânea. Belo Horizonte – MG.**

<b>Características</b>	<b>Controles (n=62)</b>	<b>Migrânea (n=90)</b>	<b>p</b>
<b>Variáveis demográficas</b>			
<b>Idade (anos)</b>	32,0 (18,0 – 61,0)	30,0 (18,0 – 55,0)	0,27 <sup>c</sup>
<b>Sexo</b>			
Masculino [n(%)]	4 (6,5)	14 (15,6)	0,12 <sup>a</sup>
Feminino [n(%)]	58 (93,5)	76 (84,4)	
<b>Estado Civil</b>			
Solteiro [n(%)]	31 (50,0)	47 (52,2)	0,76 <sup>a</sup>
Casado/União estável [n(%)]	24 (38,7)	36 (40,0)	
Viúvo/divorciado [n(%)]	7 (11,3)	7 (7,8)	
<b>Anos de estudo</b>	15,1 (5,0 – 27,0)	15,1 (4,0 – 24,0)	0,94 <sup>c</sup>
<b>Renda per capita (R\$)</b>			
Até 1/2 SM [n(%)]	3 (5,2)	5 (5,6)	0,32 <sup>c</sup>
Acima de 1/2 até 1 SM [n(%)]	8 (13,8)	11 (12,2)	
Acima de 1 até 2 SM [n(%)]	13 (22,4)	31 (34,4)	
Acima de 2 SM [n(%)]	34 (58,6)	44 (47,8)	
<b>Variáveis de saúde e antropométricas</b>			
<b>Prática atividade física</b>			
Sedentário [n(%)]	39 (65,0)	71 (78,9)	0,14 <sup>a</sup>
Pouco ativo [n(%)]	19 (31,7)	16 (17,8)	
Ativo [n(%)]	2 (3,3)	3 (3,3)	
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	24,7 ± 3,6	23,7 ± 3,2	0,07 <sup>b</sup>
<b>Gordura corporal (%)</b>	30,9 ± 6,4	30,0 ± 5,2	0,37 <sup>b</sup>

Legenda: SM – Salário Mínimo; IMC – Índice de Massa Corporal. Valores apresentados como média ± desvio padrão da média para variáveis paramétricas e mediana (mínimo – máximo) para variáveis não paramétricas. <sup>a</sup> Qui-quadrado; <sup>b</sup> Teste T Simples; <sup>c</sup> Mann-Whitney.

A gravidade da migrânea foi classificada em impacto muito severo, de acordo com o questionário HIT-6, e em intensa incapacidade, de acordo com o questionário MIDAS, na maioria dos pacientes (74,7% e 40,4%, respectivamente). O percentual de gordura se correlacionou positivamente com a gravidade da migrânea mensurada pelo HIT-6 ( $r=0,29$ ,  $p<0,01$ ). Em relação aos demais parâmetros antropométricos e o questionário MIDAS, não houve correlação com significância estatística ( $p>0,05$ ).

### Consumo alimentar e qualidade da dieta

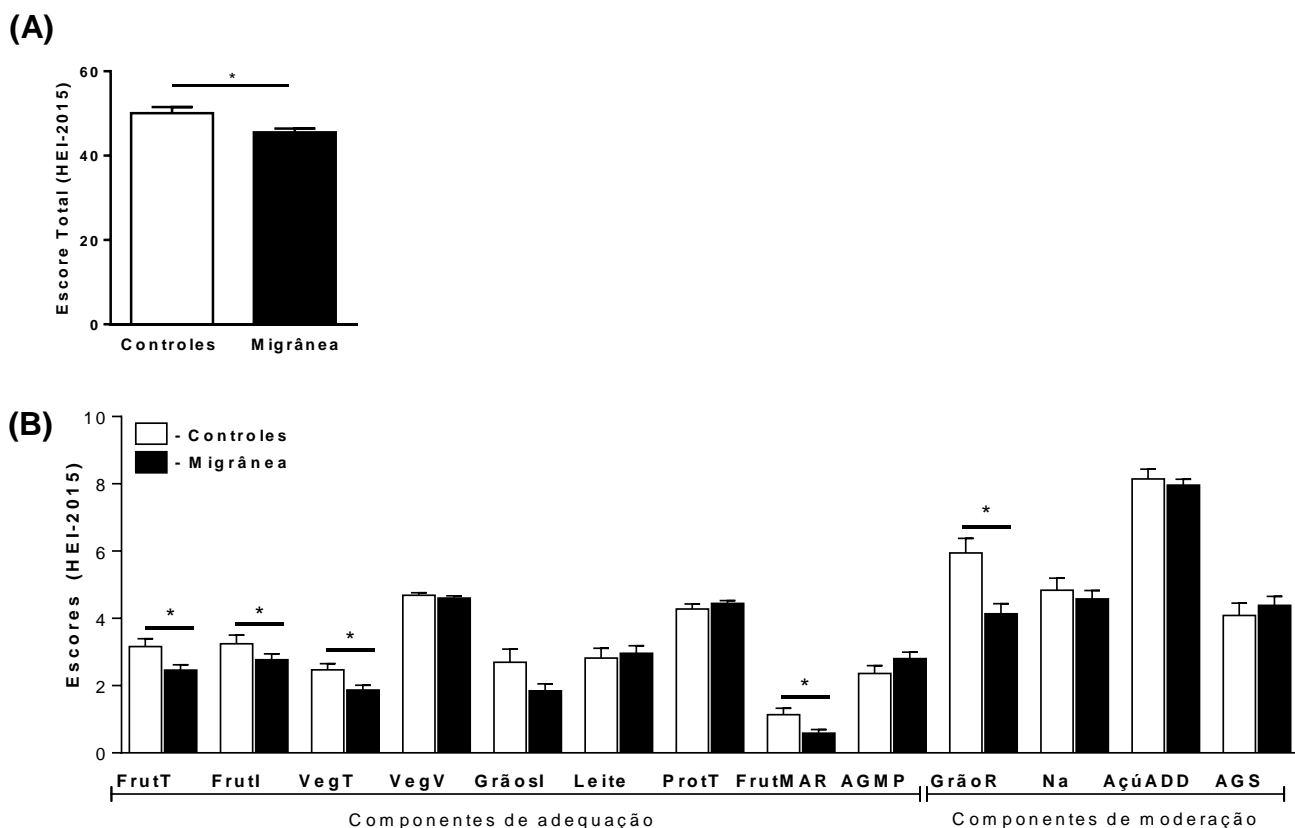
O consumo calórico não diferiu entre os grupos. Os indivíduos com migrânea consumiam menor percentual de proteínas do que os controles, apesar de a quantidade em gramas deste nutriente não ter diferido entre os grupos ( $p=0,44$ ). O consumo alimentar de magnésio foi inferior nos indivíduos com migrânea ( $p<0,01$ ) (Tabela 2). No entanto, não houve correlação entre o consumo deste mineral e a gravidade da doença.

**TABELA 2**  
**Consumo alimentar de indivíduos com e sem migrânea. Belo Horizonte – MG.**

<b>Nutriente</b>	<b>Controles (n=62)</b>	<b>Migrânea (n=90)</b>	<b>p</b>
Caloria (Kcal)	1610,8 ± 430,3	1651,9 ± 418,7	0,56 <sup>a</sup>
Carboidrato (%)	47,4 ± 10,3	47,8 ± 7,1	0,60 <sup>a</sup>
Lipídeo (%)	33,8 ± 8,3	34,9 ± 6,1	0,41 <sup>a</sup>
Proteína (%)	18,6 ± 5,4	16,9 ± 3,7	0,02 <sup>a</sup>
Fibra (g)	16,7 (6,2 – 30,7)	14,6 (5,2 – 26,3)	0,14 <sup>b</sup>
Ferro (mg)	7,9 (1,5 – 14,5)	7,9 (2,8 – 16,6)	0,98 <sup>b</sup>
Magnésio (mg)	209,9 (74,0 – 427,5)	175,1 (75,1 – 312,6)	<0,01 <sup>b</sup>
Cobre (mg)	0,9 (0,3 – 1,9)	0,9 (0,4 – 5,4)	0,35 <sup>b</sup>
Zinco (mg)	8,5 (1,7 – 21,8)	9,4 (2,8 – 19,4)	0,68 <sup>b</sup>
Selênio (mg)	81,9 (22,8 – 244,0)	74,3 (28,6 – 232,9)	0,15 <sup>b</sup>
Vitamina B2 (mg)	1,5 (0,6 – 2,7)	1,5 (0,4 – 3,1)	0,52 <sup>b</sup>
Vitamina B6 (mg)	1,4 (0,4 – 3,0)	1,3 (0,6 – 3,2)	0,63 <sup>b</sup>
Vitamina B12 (mcg)	3,1 (0,3 – 9,5)	3,3 (0,7 – 26,2)	0,90 <sup>b</sup>

Legenda: g – gramas; % - percentual; mg - miligramas. Valores apresentados como média ± desvio padrão da média para variáveis paramétricas e mediana (mínimo – máximo) para variáveis não paramétricas. <sup>a</sup> Teste T Simples <sup>b</sup> Mann-Whitney.

O escore total da qualidade da dieta de indivíduos com migrânea foi inferior ao apresentado pelo grupo controle (Figura 1A). Os escores dos componentes: frutas total, frutas integrais, vegetais totais, grãos refinados e frutos do mar e proteínas vegetais também foram menores nos pacientes com migrânea (Figura 1B). Não houve correlação com significância estatística entre os escores da qualidade da dieta e a gravidade da doença.



**Figura 1 – Qualidade da dieta de indivíduos com e sem migrânea** (A) Somatório da qualidade da dieta calculado por meio do HEI-2015 adaptado; (B) componentes de adequação e moderação da qualidade da dieta de indivíduos com e sem migrânea; \* $p < 0,05$  para comparação entre os diferentes grupos (controle vs. migrânea). Legenda: FrutT= Fruta Total; FrutI = Fruta Integral; VegT = Vegetal total; VegV = Vegetais Verdes e Leguminosas; GrãoI = Grãos Integrais; ProtT =Proteína Total; FrutMAR = Frutos do mar e proteínas vegetais; AGMP = Ácidos graxos mono e poli-insaturado; GrãoR = Grão refinado; Na = Sódio; AçúADD = Açúcar de adição; AGS= Ácido Graxo Saturado. Teste T Simples e *Mann-Whitney*.

## Discussão

A migrânea é uma doença com etiologia multifatorial e fisiopatologia ainda não esclarecida por completo (VECCHIA; PIETROBON, 2012). Portanto, estudos realizados para elucidar os possíveis fatores associados à migrânea são relevantes. Os resultados do presente estudo sugerem que a dieta consumida por pacientes com migrânea é inferior em qualidade, principalmente no que diz respeito ao consumo de frutas, vegetais, frutos do mar e proteínas vegetais e grãos refinados, e em quantidade de magnésio quando comparada a dieta consumida por indivíduos que não possuem a doença. No entanto, estes fatores não se associaram com a gravidade da migrânea.

A dieta apresenta grande importância no tratamento da migrânea. Apesar de haver uma variedade de estratégias terapêuticas medicamentosas para a prevenção e tratamento de cefaleias, melhora significativa só é alcançada pela grande maioria dos

pacientes, quando ocorre adesão a novo estilo de vida, que inclui modificações dietéticas (SUN-EDELSTEIN; MAUSKOP, 2009a).

A avaliação da qualidade da dieta trata de forma abrangente a análise do consumo alimentar, considerando vários componentes dietéticos simultaneamente, avaliando a qualidade, independente da quantidade de alimentos consumidos (PREVIDELLI et al., 2011; WAIJERS; FESKENS; OCKE, 2007; WIRT; COLLINS, 2009). No presente estudo, indivíduos com diagnóstico de migrânea apresentam qualidade da dieta inferior àqueles que não possuem a doença, em destaque ao consumo inferior de frutas, verduras, frutos do mar e proteínas vegetais e superior de grãos refinados. Corroborando com nosso achado, Nazari e colaboradores (2012) observaram que a frequência de consumo de frutas e vegetais por mulheres com diagnóstico de migrânea é inferior a consumida por mulheres sem a doença (NAZARI; EGHBALI, 2012). Evans e colaboradores (2015) também observaram o consumo diminuído de frutas e vegetais verde-escuros e alaranjados entre mulheres com relato de migrânea e cefaleia intensa (EVANS et al., 2015).

O consumo insuficiente de frutas, legumes e verduras está entre os dez principais fatores de risco para a carga total global de doença em todo o mundo (WHO, 2002). Estes alimentos são fontes importantes de micronutrientes e quando consumidos em baixas quantidades, reduzem a oferta de várias vitaminas e minerais. Nesse contexto, observamos no presente estudo que pacientes com migrânea consomem quantidades inferiores de magnésio. Diversos estudos correlacionam este mineral ao desenvolvimento de migrânea. Em um estudo recente realizado por nosso grupo de pesquisa, foi demonstrado que pacientes com migrânea apresentam menores concentrações séricas de minerais, incluindo o magnésio (SILVA, 2019). Este resultado reforça os achados de trabalhos realizados anteriormente, os quais também observaram diminuição na concentração sistêmica de magnésio em pacientes com migrânea (ASSARZADEGAN et al., 2016; GONULLU et al., 2015; SAMAIE et al., 2012). Trabalhos anteriores demonstraram que o magnésio atua em vias associadas à fisiopatologia da migrânea, incluindo a liberação de neurotransmissores e vasoconstrição (SUN-EDELSTEIN; MAUSKOP, 2009b). Assim, a suplementação de magnésio tem sido indicada como alternativa para o tratamento profilático da migrânea (RAJAPAKSE; PRINGSHEIM, 2016; TEIGEN; BOES, 2015). O magnésio é encontrado em diversos alimentos, em especial nos vegetais, grãos integrais, folhas verdes escuras e legumes (VOLPE, 2013). Apesar de facilmente distribuído nos grupos



alimentares, o consumo de magnésio é deficiente por parcela importante da população (TEIGEN; BOES, 2015). No entanto, dentre os indivíduos com migrânea, o consumo alimentar deste nutriente é pouco explorado. Os dados do presente estudo sugerem que o consumo insuficiente de fontes alimentares de magnésio associado à diminuição da qualidade da dieta dos pacientes com migrânea pode agravar uma possível deficiência deste mineral observada em indivíduos que possuem a doença.

Em estudo anterior, Evans e colaboradores (2015) demonstraram que a qualidade da dieta de mulheres eutróficas que relatavam ter migrânea, medida por meio do instrumento HEI-2010, foi inferior que a apresentada por mulheres que não possuíam a doença. Os autores não observaram esta diferença entre a amostra de mulheres obesas, sugerindo que há interferência de outros fatores, como a obesidade, na qualidade da dieta e desenvolvimento da migrânea (EVANS et al., 2015). Nosso estudo difere do de Evans e colaboradores por apresentar uma amostra mista, com diagnóstico clínico de migrânea e utilizar instrumento mais atual e adaptado para população brasileira para cálculo da qualidade da dieta. No entanto, nossos resultados também reforçam a associação entre a obesidade e migrânea, uma vez que o percentual de gordura se correlacionou positivamente com a gravidade da doença. Este resultado sugere que o aumento do percentual de gordura é um fator agravante para a migrânea.

Este estudo apresenta como pontos fortes a amostra mista em relação ao gênero e por incluir indivíduos que apresentam diagnóstico clínico de migrânea. Ademais, utilizamos medidas dietéticas repetidas para avaliação do consumo alimentar por meio de registro alimentar de três dias, diminuindo a variabilidade intrapessoal da dieta. O cálculo da qualidade foi realizado por meio de instrumento adaptado para população do estudo, o que favorece interpretação dos dados.

## **Conclusão**

A qualidade da dieta e o consumo de magnésio podem estar associados à presença de migrânea, mas não, necessariamente, à gravidade da doença. Ademais, fatores influenciados pela dieta, como o aumento da massa adiposa, podem interferir na gravidade da doença.

## Referência Bibliográfica

AGUILERA, J. M. The food matrix: implications in processing, nutrition and health. **Crit Rev Food Sci Nutr**, p. 1-18, Sep 10 2018.

ASSARZADEGAN, F. et al. Serum concentration of magnesium as an independent risk factor in migraine attacks: a matched case-control study and review of the literature. **Int Clin Psychopharmacol**, v. 31, n. 5, p. 287-92, Sep 2016.

BRASIL. **Guia alimentar para a população brasileira**. SAÚDE, M. D. Brasília 2014.

BRASIL. **Vigitel Brasil 2016: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico**. SAÚDE, M. D. Brasília: 162 p. 2017.

COSTA, A. B. P. et al. Nutritional intervention may improve migraine severity: a pilot study. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, 2019.

DHILLON, K. S.; SINGH, J.; LYALL, J. S. A new horizon into the pathobiology, etiology and treatment of migraine. **Med Hypotheses**, v. 77, n. 1, p. 147-51, Jul 2011.

EVANS, E. W. et al. Dietary intake patterns and diet quality in a nationally representative sample of women with and without severe headache or migraine. **Headache**, v. 55, n. 4, p. 550-61, Apr 2015.

FRAGOSO, Y. D. MIDAS (Migraine Disability Assessment): a valuable tool for work-site identification of migraine in workers in Brazil. **São Paulo Med J**, v. 120, n. 4, p. 118-21, Jul 4 2002.

GONULLU, H. et al. The levels of trace elements and heavy metals in patients with acute migraine headache. **J Pak Med Assoc**, v. 65, n. 7, p. 694-7, Jul 2015.

HORTA, P. M.; VERLY JUNIOR, E.; SANTOS, L. C. Usual diet quality among 8- to 12-year-old Brazilian children. **Cad. Saúde Pública**, v. 35, n. 2, p. 1-9, 2019.

HULLEY SB et al. **Designing clinical research**. Fourth ed. 2013.

IBGE. **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009: análise do consumo alimentar pessoal no Brasil**. Rio de Janeiro. IBGE. 2011.

IBGE. **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional de Saneamento Básico. PNSB (2014)**. Rio de Janeiro. IBGE. 2014.

IHS, I. H. S. **The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. Cephalgia**, v. 24 Suppl 1, p. 9-160, 2004.

IOM, I. O. M. **Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids (macronutrients)**. PRESS, T. N. A. Washington DC: 1357 p. 2005.

KOSINSKI, M. et al. A six-item short-form survey for measuring headache impact: the HIT-6. **Qual Life Res**, v. 12, n. 8, p. 963-74, Dec 2003.

KREBS-SMITH, S. M. et al. Update of the Healthy Eating Index: HEI-2015. **J Acad Nutr Diet**, v. 118, n. 9, p. 1591-1602, Sep 2018.

MARTIN, M. et al. The Short-Form Headache Impact Test (HIT-6) was psychometrically equivalent in nine languages. **J Clin Epidemiol**, v. 57, n. 12, p. 1271-8, Dec 2004.

MARTINS, L. B. et al. Migrânea e os fatores alimentares desencadeantes. **Headache Medicine**, v. 4, 2013.

NAZARI, F.; EGHBALI, M. Migraine and its relationship with dietary habits in women. **Iran J Nurs Midwifery Res**, v. 17, n. 2 Suppl 1, p. S65-71, Feb 2012.

PREVIDELLI, A. N. et al. A revised version of the Healthy Eating Index for the Brazilian population. **Rev Saude Publica**, v. 45, n. 4, p. 794-8, Aug 2011.

RAJAPAKSE, T.; PRINGSHEIM, T. Nutraceuticals in Migraine: A Summary of Existing Guidelines for Use. **Headache**, v. 56, n. 4, p. 808-16, Apr 2016.

SAMAIE, A. et al. Blood Magnesium levels in migraineurs within and between the headache attacks: a case control study. **Pan Afr Med J**, v. 11, p. 46, 2012.

SILVA, M. L. **Concentração Sanguínea de Minerais e Associação com o Consumo Alimentar em Mulheres com Migrânea**. 2019. (Mestrado). Pós-Graduação em Nutrição e Saúde da Escola de Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

SOUZA, J. P. M.; LIMA, M. M.; HORTA, P. M. Diet quality among the Brazilian population and associated socioeconomic and demographic factors: analysis from the National Dietary Survey 2008-2009. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, 2019.

STEINER, T. J.; STOVNER, L. J.; VOS, T. GBD 2015: migraine is the third cause of disability in under 50s. **J Headache Pain**, v. 17, n. 1, p. 104, Dec 2016.

STEWART, W. F. et al. Development and testing of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire to assess headache-related disability. **Neurology**, v. 56, n. 6 Suppl 1, p. S20-8, 2001.

SUN-EDELSTEIN, C.; MAUSKOP, A. Foods and supplements in the management of migraine headaches. **Clin J Pain**, v. 25, n. 5, p. 446-52, Jun 2009a.

SUN-EDELSTEIN, C.; MAUSKOP, A. Role of magnesium in the pathogenesis and treatment of migraine. **Expert Rev Neurother**, v. 9, n. 3, p. 369-79, Mar 2009b.

TEIGEN, L.; BOES, C. J. An evidence-based review of oral magnesium supplementation in the preventive treatment of migraine. **Cephalalgia**, v. 35, n. 10, p. 912-22, Sep 2015.

VECCHIA, D.; PIETROBON, D. Migraine: a disorder of brain excitatory-inhibitory balance? **Trends Neurosci**, v. 35, n. 8, p. 507-20, Aug 2012.

VOLPE, S. L. Magnesium in disease prevention and overall health. **Adv Nutr**, v. 4, n. 3, p. 378S-83S, May 1 2013.

WAIJERS, P. M.; FESKENS, E. J.; OCKE, M. C. A critical review of predefined diet quality scores. **Br J Nutr**, v. 97, n. 2, p. 219-31, Feb 2007.

WHO. **World Health Organization. The world health report 2002. Reducing risks, promoting healthy life.** Geneva 2002.

WIRT, A.; COLLINS, C. E. Diet quality--what is it and does it matter? **Public Health Nutr**, v. 12, n. 12, p. 2473-92, Dec 2009.

ZENCIRCI, B. Comparison of the effects of dietary factors in the management and prophylaxis of migraine. **J Pain Res**, v. 3, p. 125-30, 2010.

## 5.2 Capítulo 2: Fatores neurotróficos e adipocitocinas em indivíduos com e sem migrânea

### Resumo

**Introdução:** A migrânea é um tipo de cefaleia primária caracterizada por dores de cabeça intensas e incapacitantes. Alterações nas concentrações de biomarcadores séricos têm sido observadas em pacientes com migrânea e questionamentos sobre a participação de marcadores inflamatórios e fatores neurotróficos na fisiopatologia da doença são crescentes na literatura. **Objetivos:** Este trabalho teve como objetivo verificar as concentrações séricas de fatores neurotróficos e adipocitocinas em pacientes com migrânea comparados com indivíduos sem a doença (controles) e avaliar a associação entre as concentrações séricas destes marcadores com as características clínicas da migrânea. **Métodos:** Trata-se de um estudo transversal envolvendo pacientes com migrânea episódica com ou sem aura e indivíduos controles. Foram coletados dados socioeconômicos e antropométricos dos participantes. Sintomas depressivos e ansiosos foram avaliados por meio dos Inventários de Depressão de Beck (BDI) e Ansiedade de Beck (BAI). Amostras sanguíneas foram coletadas e concentração sérica das adipocinas: Adiponectina e Leptina, e dos fatores neurotróficos: Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo (BDNF), Fator de Crescimento Neural (NGF) e Fator Neurotrófico Derivado da Glia (GDNF) foram mensurados por meio da técnica ELISA. **Resultado:** Os pacientes com migrânea apresentaram maior concentração sérica de adiponectina e BDNF ( $p < 0,01$  e  $p = 0,02$ , respectivamente). Quando divididos em relação à característica da migrânea, a concentração sérica de BDNF estava aumentada somente entre os pacientes que apresentavam aura. Não houve diferença na concentração sérica de leptina e dos demais fatores neurotróficos avaliados. **Conclusão:** A adiponectina e BDNF parecem ser potenciais biomarcadores da migrânea, uma vez que as concentrações circulantes destes marcadores apresentam-se elevados em indivíduos com migrânea no período interictal.

## Introdução

A migrânea é um tipo de cefaleia primária caracterizada por dores de cabeça intensas e incapacitantes. As crises de migrânea podem ser acompanhadas de sintomas como náusea, vômito, aversão à luz (fotofobia) e a barulho (fonofobia) e precedida de sinais visuais reversíveis, denominados aura (IHS, 2004). Este quadro pode gerar alterações comportamentais, como sintomas depressivos e irritabilidade (BURSTEIN; NOSEDA; BORSOOK, 2015).

A etiologia da migrânea é multifatorial e, apesar do impacto gerado pela doença, sua fisiopatologia ainda não está totalmente esclarecida. Atualmente, grande número de evidências apontam para ativação e sensibilização de fibras sensoriais trigeminais, as quais inervam estruturas cranianas, e subsequente liberação de neuropeptídeos vasoativos, como o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) e a substância P (SP), que desencadeiam processos inflamatórios, causando um estado de inflamação neurogênica (BURSTEIN et al., 2015; NOSEDA; BURSTEIN, 2013; WAEBER; MOSKOWITZ, 2005).

Diversos fatores podem provocar a ativação de fibras trigeminais, o que pode justificar a etiologia multifatorial da doença (WAEBER; MOSKOWITZ, 2005). O estado de depressão alastrante cortical, no qual ocorrem ondas de hiperatividade e inatividade neural é proposto como responsável pela despolarização e ativação das fibras trigeminais na migrânea com aura. Entretanto, não está certo se este fenômeno ocorre também na migrânea sem aura (MOSKOWITZ, 2007).

Alterações nas concentrações de biomarcadores séricos têm sido observadas em pacientes com migrânea e questionamentos sobre a participação de marcadores inflamatórios e fatores neurotróficos na ativação de fibras trigeminais são crescentes (MARTINS, L. B. et al., 2015; MARTINS, L. B.; TEIXEIRA; DOMINGUES, 2017). Em estudo realizado por nosso grupo de pesquisa, foi observado que pacientes com migrânea apresentam maior concentração sérica de adiponectina quando comparados a controles saudáveis pareados por Índice de Massa Corporal (DUARTE et al., 2014). Em paralelo a isso, observou-se diminuição na concentração sérica de adiponectina em pacientes com migrânea logo após o alívio da dor, independentemente do tratamento recebido para crise (cetoprofeno adicionado de extrato de gengibre ou cetoprofeno adicionado de placebo) (dados não mostrados) (MARTINS, L. B. et al., 2019). A concentração sérica de adiponectina está associada à expansão da massa adiposa. Indivíduos obesos apresentam menores concentrações séricas de adiponectina e

maiores concentrações de citocinas inflamatórias e outras adipocitocinas, como a leptina (ELLULU et al., 2017). Considerando que a obesidade é um fator de risco para migrânea, compreender melhor a participação destas moléculas na fisiopatologia da doença e em mecanismos associados à dor, se torna interessante (PETERLIN, 2009).

Em outro estudo desenvolvido por nosso grupo de pesquisa demonstramos alterações séricas de fatores neurotróficos em pacientes com migrânea quando comparados com indivíduos sem a doença, em particular entre aqueles diagnosticados com a forma crônica da migrânea, isto é, pacientes que apresentavam mais de 15 crises por mês (MARTINS, L. B. et al., 2015). Fatores Neurotróficos são proteínas associadas à sobrevivência e função neuronal (CHAO, 2003). Estas proteínas também ativam vias relacionadas à dor, tais como o aumento da sensibilidade de receptor de potencial transiente vanilóide do subtipo 1 (TRPV1), que é um importante mediador para liberação de CGRP e SP (MARTINS, L. B. et al., 2017). Observamos também que pacientes tratados agudamente com cetoprofeno e extrato seco de gengibre tiveram diminuição na concentração sérica de BDNF após o alívio da crise de migrânea (MARTINS, L.B., 2015), o que sugere que estes marcadores participam dos mecanismos da dor em pacientes com a doença.

Diante do exposto, este trabalho teve como objetivo identificar possíveis biomarcadores, incluindo fatores neurotróficos e adipocitocinas, em pacientes com migrânea. Além disso, objetivamos avaliar a associação entre as concentrações séricas destes marcadores com as características clínicas da migrânea.

## **Métodos**

### *Delineamento e participantes*

Trata-se de um estudo transversal realizado no Ambulatório de Cefaleias do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) (Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da UFMG (CAAE: 0311.0.203.000-11), todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Indivíduos de ambos os gêneros com idade entre 18 e 60 anos com ou sem (controles) diagnóstico de migrânea episódica (apresentavam menos de 15 crises por mês) foram recrutados por meio de chamada pública. O diagnóstico de migrânea foi realizado de acordo a Classificação Internacional de Distúrbios da Cefaleia - 2ª edição

(IHS, 2004). Foram excluídos indivíduos que apresentavam cefaleia não caracterizada como migrânea e mulheres gestantes ou lactantes.

#### *Dados demográficos, clínicos e antropométricos*

Dados demográficos (idade e sexo) e antropométricos (peso e altura para cálculo do Índice de Massa Corporal - IMC) foram coletados por meio de questionário semiestruturado. A avaliação da composição corporal foi complementada com exame de bioimpedância elétrica (Biodynamics®, modelo 310e) para verificação do percentual de gordura corporal.

Considerando que a depressão e ansiedade apresentam comorbidade com a migrânea (DOMINGUES et al., 2008; MERIKANGAS; STEVENS, 1997), avaliou-se a presença de sintomas depressivos e ansiosos por meio da aplicação dos Inventários de Depressão e Ansiedade de Beck (BDI e BAI) (ANEXOS C e D) (BECK et al., 1988; GORESTEIN; ANDRADE, 1998).

O BDI é um instrumento utilizado para medir a severidade de episódios depressivos e consiste em questionário de auto relato com 21 grupos de afirmativas que expressam níveis de gravidade de sintomas depressivos variando de 0 a 3 pontos. O resultado foi obtido por meio da soma das respostas, sendo que pontuação inferior a 10 classifica o indivíduo como “não depressivo”; entre 10 e 18 como “depressão leve a moderada”, entre 19 e 29 “depressão moderada a grave” e acima de 30 “depressão grave” (GORESTEIN; ANDRADE, 1998).

O BAI é um instrumento de medida de severidade de sintomas ansiosos, que consiste em 21 sintomas comuns de ansiedade os quais o indivíduo deve assinalar se apresenta tais sintomas e a severidade deles em quatro possíveis respostas (Não apresenta; Levemente: não me incomodou muito; Moderadamente: foi desagradável, mas pude suportar; Severamente: Quase não suportei). Cada alternativa representa uma pontuação e a somatória classifica o indivíduo em grau mínimo de ansiedade (entre 0 e 7 pontos), ansiedade leve (entre 8 e 15 pontos), ansiedade moderada (entre 16 e 25 pontos) e ansiedade grave (entre 26 e 63 pontos) (BECK et al., 1988).

#### *Análises séricas*

Amostras de cinco mililitros de sangue foram coletadas dos participantes em tubos BD-Vacutainer® no período interictal (fora de crises). As amostras foram centrifugadas e o soro extraído, o qual foi acondicionado em freezer -80 °C até o momento da análise. Foram determinadas as concentrações das adipocinas: Adiponectina e Leptina, e dos fatores neurotróficos: Fator Neurotrófico Derivado do



Encéfalo (BDNF), Fator de Crescimento Neural (NGF) e Fator Neurotrófico Derivado da Glia (GDNF) por meio da técnica de ELISA.

Para análise das citocinas e fatores neurotróficos foram utilizados kits de ELISA humano DuoSet® ambos da marca R&D Systems. A realização do ensaio seguiu as normas descritas pelo fabricante.

Considerando que as concentrações séricas de adipocitocinas variam de acordo com a massa adiposa (ELLULU et al., 2017), os valores de adiponectina e leptina foram divididos pelo percentual de gordura corporal.

#### *Análise estatística*

As análises dos dados foram realizadas por meio de estatística descritiva analítica com auxílio do software *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows Student Version® 20.0* e *Graph Pad Prisma*, versão 6. As estatísticas descritivas foram apresentadas como frequências (%), médias e medianas. As variáveis quantitativas com distribuição normal foram verificadas por meio do teste *Kolmogorov-Smirnov* e apresentadas na forma de média  $\pm$  desvio-padrão, enquanto as demais, sob a forma de mediana (mínimo – máximo). O teste t de *Student* simples foi utilizado para comparação de médias e o teste *Mann Whintney*, para comparação de medianas. Teste de *Kruskal-Wallis*, seguido de pós teste de Dunn foram utilizados para verificar a diferença entre as concentrações séricas de biomarcadores. O nível de significância adotado para todos os testes estatísticos foi de 5% ( $p \leq 0,05$ ).

O cálculo do tamanho amostral incluiu como variáveis as concentrações séricas de adiponectina e BDNF. A amostra foi dimensionada em 30 participantes por grupo para detectar uma diferença de 7000pg/dL na concentração de adiponectina com desvio padrão de 11,8 (DUARTE et al., 2014) e 317,8 pg/dL na concentração de BDNF com desvio padrão de 305,0 (MARTINS, L. B. et al., 2015), com intervalo de confiança de 95% e poder do teste de 80% (HULLEY SB et al., 2013).

## Resultados

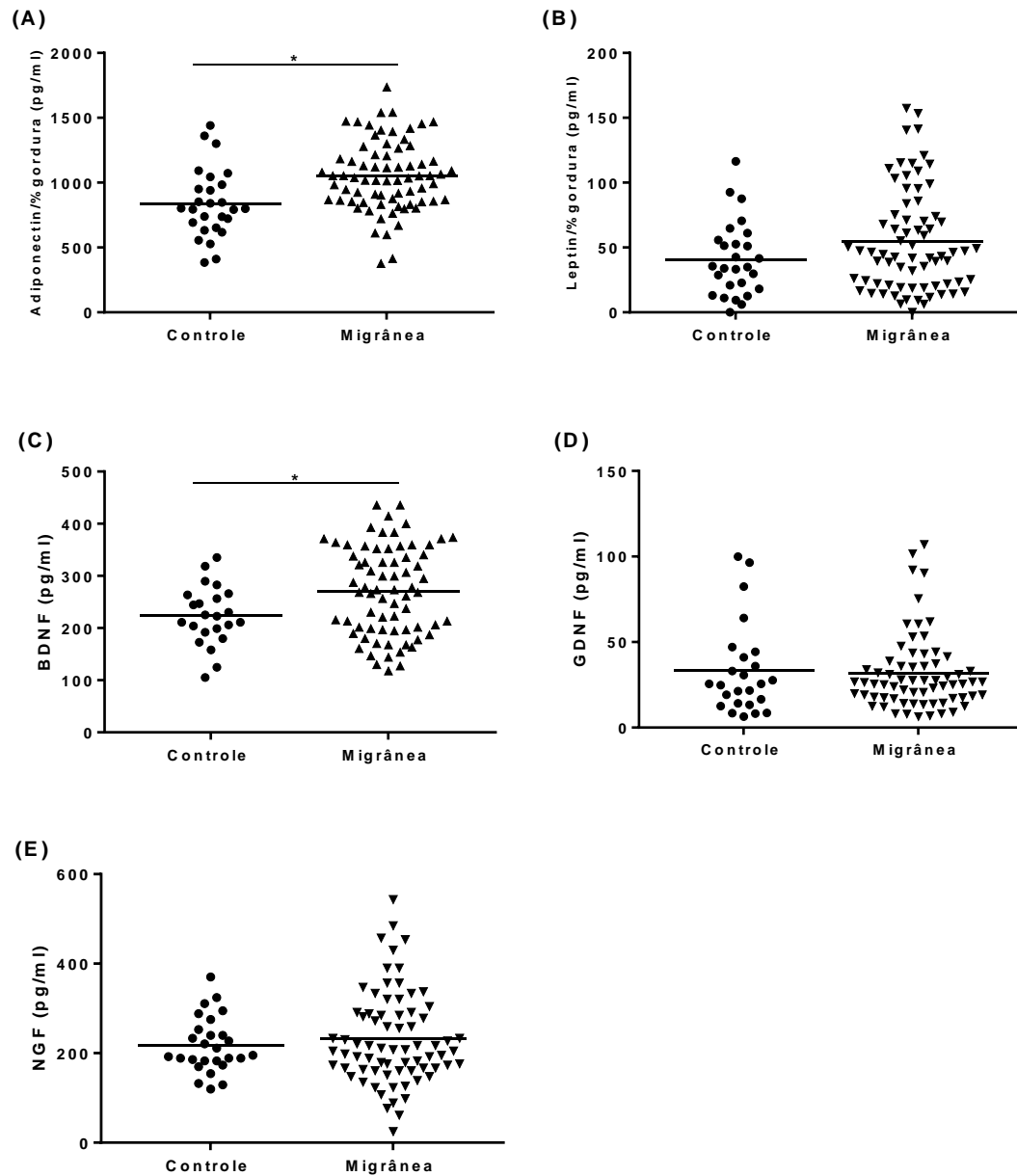
Setenta e um (71) pacientes com diagnóstico de migrânea episódica e 30 indivíduos que não apresentavam o diagnóstico, foram incluídos no estudo. Os grupos não diferiram em relação à idade, sexo, IMC, percentual de gordura, presença de sintomas depressivos e ansiosos (Tabela 1). Dentre os pacientes com migrânea 59,2% possuíam migrânea com aura e 40,8% migrânea sem aura.

**TABELA 1**  
**Dados demográficos e de saúde de indivíduos com e sem migrânea. Belo Horizonte – MG.**

<b>Características</b>	<b>Controles (n=30)</b>	<b>Migrânea (n=71)</b>	<b>P</b>
<b>Idade (anos)</b>	30,6 (18,0 – 50,0)	30,0 (18,0 – 55,0)	0,40 <sup>a</sup>
<b>Sexo</b>			
Masculino [n(%)]	6 (20,0)	11 (15,5)	0,57 <sup>c</sup>
Feminino [n(%)]	24 (80,0)	60 (84,5)	
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	24,1±3,2	23,4±3,3	0,21 <sup>b</sup>
<b>% de gordura</b>	31,01±7,6	30,2±5,2	0,83 <sup>b</sup>
<b>BDI</b>	6,0 (0,0 – 23,0)	7,0 (0,0 – 25,0)	0,60 <sup>a</sup>
<b>BAI</b>	4,0 (0,0 – 29,0)	6,0 (0,0 – 41,0)	0,48 <sup>a</sup>

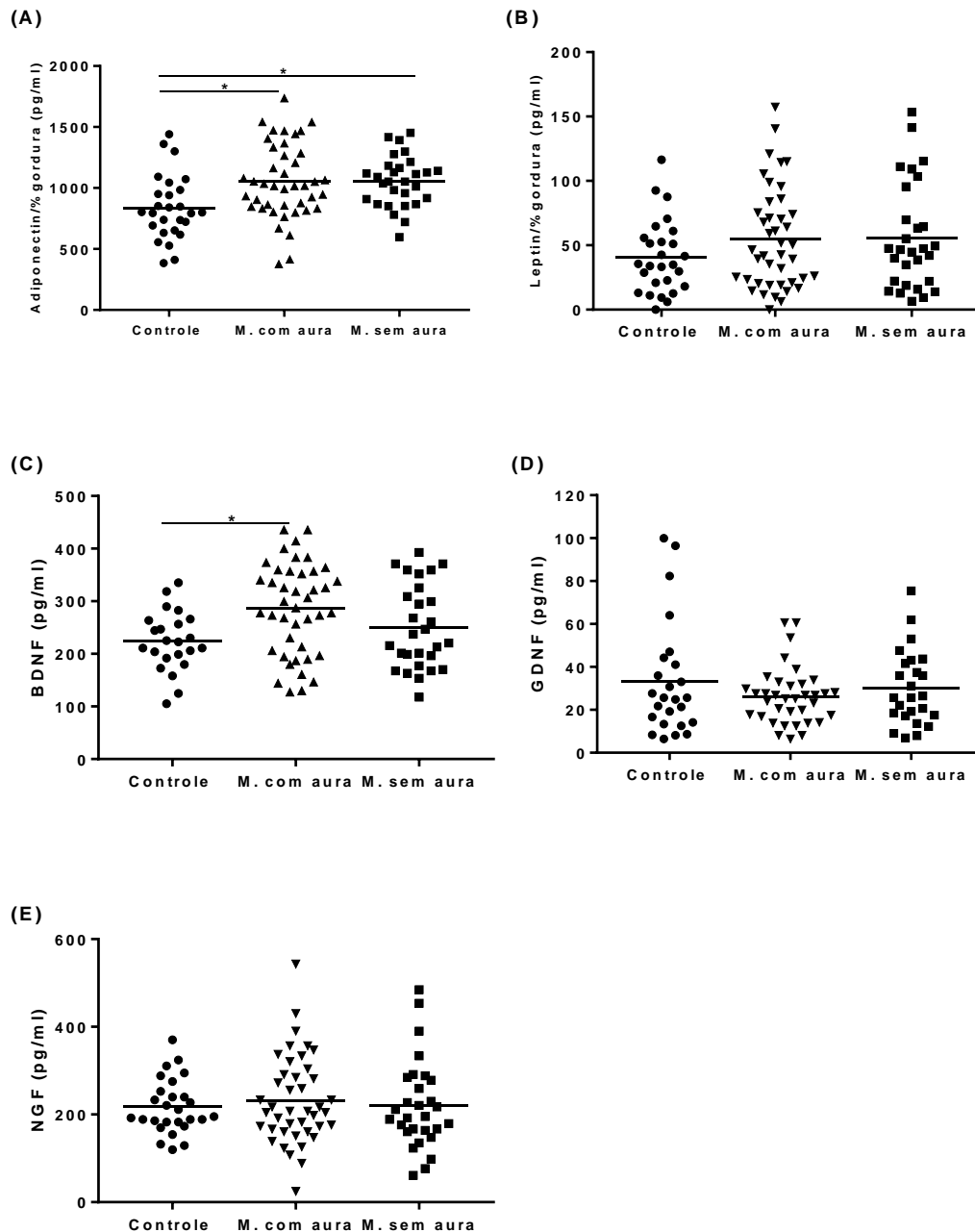
Legenda: BDI - Inventário de Depressão de Beck; BAI - Inventário de ansiedade de Beck; IMC – Índice de Massa Corporal. <sup>a</sup>Mann-Whitney; <sup>b</sup>Teste-T Simples; <sup>c</sup>Qui-quadrado

Os pacientes com migrânea apresentaram maior concentração sérica de adiponectina ( $p < 0,01$ ), sem alteração na concentração de leptina. O BDNF ( $p = 0,02$ ) também se apresentou aumentado nos pacientes quando comparados aos controles (Figuras 1A a C). Os fatores neurotróficos GDNF e NGF foram similares entre os grupos ( $p > 0,05$ ) (Figuras 1D e E).



**Figura 1.** Concentrações séricas de (A) Adiponectina, (B) Leptina, (C) Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo (BDNF), (D) Fator Neurotrófico Derivado da Glia (GDNF), (E) Fator de Crescimento Neural (NGF) em indivíduos com ou sem migrânea (controles).

Pacientes com aura ou sem aura apresentavam maior concentração sérica de adiponectina (Figura 2A). Somente os pacientes com migrânea com aura diferiram dos controles em relação à concentração sérica de BDNF (Figura 2C).



**Figura 2.** Concentrações séricas de (A) Adiponectina, (B) Leptina, (C) Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo (BDNF), (D) Fator Neurotrófico Derivado da Glia (GDNF), (E) Fator de Crescimento Neural (NGF) em indivíduos com migrânea com ou sem aura e indivíduos sem a doença (controles).

O IMC se correlacionou negativamente com a concentração sérica de adiponectina ( $r=-0,34$ ;  $p<0,01$ ) e positivamente com leptina ( $r=0,32$ ;  $p<0,01$ ). A concentração sérica de adiponectina também se correlacionou negativamente com a escala de BDI ( $r=0,32$ ;  $p<0,01$ ). Os demais marcadores não se correlacionaram com as escalas de depressão e ansiedade.

## Discussão

Os achados deste estudo sugerem: (i) pacientes com migrânea episódica apresentam concentrações séricas aumentadas de adiponectina quando comparados a controles independente da presença de aura; (ii) alterações na concentração séricas de BDNF em pacientes com migrânea episódica pode ser dependente da presença de aura (iii) as concentrações séricas de leptina, NGF e GDNF não foram diferentes em pacientes com migrânea.

Apesar de ser uma doença com alta prevalência, que ocasiona importante impacto na capacidade funcional dos seus portadores, a fisiopatologia da migrânea ainda não está totalmente elucidada. A heterogeneidade clínica e o desconhecimento de biomarcadores da doença dificultam o desenvolvimento de estratégias terapêuticas apropriadas (DURHAM; PAPAPETROPOULOS, 2013). Portanto, estudos que objetivam elucidar alterações em marcadores associados a mecanismos nociceptivos em pacientes com migrânea, são relevantes.

No presente trabalho identificamos que pacientes com migrânea episódica apresentam concentrações elevadas de adiponectina. Essa adipocitocina é secretada principalmente por adipócitos e está diminuída em pacientes obesos, corroborando com o resultado deste estudo no qual demonstramos correlação negativa entre concentração sérica de adiponectina e IMC. Apesar disto, as concentrações séricas aumentadas de adiponectina já foram verificadas em outras condições associadas à inflamação, como pré-eclâmpsia e artrite (HAUGEN; DREVON, 2007) e em doenças neurológicas, como transtorno bipolar (BARBOSA et al., 2012). Esta variação nos resultados dependendo do contexto analisado pode ser devido ao fato de esta adipocitocina apresentar papel anti ou pró-inflamatório dependendo da sua isoforma (HAUGEN; DREVON, 2007; PETERLIN et al., 2008). No contexto da migrânea, Duarte e colaboradores (2014) observaram aumento na concentração sérica de adiponectina em uma amostra de pacientes com migrânea crônica e episódica quando comparados a controles (DUARTE et al., 2014). Os dados do presente estudo corroboram com este achado e adiciona o fato que a alteração sérica desta adipocitocina ocorre em pacientes com migrânea independentemente da presença de aura. De acordo com a revisão sistemática realizada por Lippi e colaboradores (2014) ainda é controverso o papel da adiponectina no contexto da migrânea (LIPPI et al., 2014). Portanto, o desenvolvimento de trabalhos que objetivam verificar esta associação é relevante. Em nosso trabalho também observamos correlação negativa entre a concentração sérica

de adiponectina e sintomas depressivos. Este dado corrobora com estudos anteriores que demonstraram que indivíduos depressivos podem apresentar diminuição da concentração deste marcador no sangue (HU; DONG; CHEN, 2015).

Neste estudo não observamos alteração na concentração sérica de leptina em pacientes com migrânea episódica com ou sem aura. Os resultados acerca desta adipocitocina em pacientes com migrânea são contraditórios na literatura. Pisanu e colaboradores (2014) sugerem que a avaliação dos resultados é decorrente da heterogeneidade clínica da doença (PISANU et al., 2017), sendo necessários mais estudos para verificar a real participação deste marcador no contexto da migrânea.

Em relação aos fatores neurotróficos, pacientes com migrânea com aura apresentam maiores concentrações séricas de BDNF quando comparados a controles. O BDNF participa da plasticidade sináptica e da sobrevivência de vários neurônios localizados em regiões cerebrais associadas ao comportamento e modulação da dor, como o hipocampo e córtex (ANGELUCCI; BRENE; MATHE, 2005; MERIGHI et al., 2008). Em algumas doenças neurodegenerativas e psiquiátricas como doença de Alzheimer, esquizofrenia e depressão, pode ocorrer comprometimento na produção de BDNF e na expressão do seu receptor (ADACHI et al., 2014; MARTINS, L. B. et al., 2017). O papel do BDNF na modulação da dor é ambíguo, uma vez que este fator neurotrófico atua tanto em vias excitatórias (glutamatergicas) quanto em vias inibitórias (GABAérgicas/glicinérgicas). Em modelo experimental, por exemplo, baixas doses de BDNF possuem ação analgésica, enquanto altas doses induzem a dor (MERIGHI et al., 2008).

No contexto da migrânea, estudos anteriores demonstram o papel do BDNF nas vias relacionadas à doença. O BDNF é co-expresso com CGRP em neurônios do gânglio trigeminal (ICHIKAWA et al., 2006). De fato, nos estudos de Tanure e colaboradores (2010) e Fisher e colaboradores (2012), pacientes com migrânea apresentaram maiores concentrações séricas de BDNF no momento da crise (FISCHER et al., 2012; TANURE et al., 2010). Assim, é possível que o papel do BDNF na plasticidade neural contribua para o controle da dor neste contexto (MARTINS, L. B. et al., 2017). No período interictal, os estudos são controversos. Blandini e colaboradores (2006) observaram diminuição da quantidade de BDNF em plaquetas de pacientes com cefaleias primárias, incluindo migrânea. No entanto, os autores não observaram alteração plasmática deste fator neurotrófico (BLANDINI et al., 2006). Fischer e colaboradores (2012) propuseram que a ativação plaquetária durante a crise

de migrânea leva à liberação imediata de BDNF e diminuição das concentrações deste fator neurotrófico nas plaquetas. Quando medida a concentração central de BDNF, Sarchielli e colaboradores (2002 e 2007) observaram aumento das concentrações no líquido cefalorraquidiano de pacientes com migrânea crônica quando comparados a controles. No entanto, recentemente mostramos que pacientes com migrânea crônica apresentam concentrações plasmáticas baixas de BDNF quando comparados a controles (MARTINS, L. B. et al., 2015). Sugerimos que isto pode ser explicado pela hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise adrenal (HPA) associada ao estresse crônico nesses pacientes (MARTINS, L. B. et al., 2015). A hiperatividade do eixo HPA está associada ao aumento da sensibilidade à dor e à redução da produção de BDNF (PIERCE et al., 2014). No presente estudo, procuramos avaliar as concentrações de fatores neurotróficos em pacientes com migrânea episódica com ou sem aura, pareados em relação a sintomas depressivos e ansiosos com indivíduos que não possuíam a doença. Observamos aumento na concentração sérica de BDNF em pacientes com migrânea com aura. Polimorfismo de um nucleotídeo (rs2049046) no gene que codifica o BDNF já foi associado à migrânea, especialmente na presença de aura (SUTHERLAND et al., 2014), o que sugere que a presença deste sintoma pode estar associada a mecanismos particulares que incluem participação deste fator neurotrófico. Em relação aos outros fatores neurotróficos avaliados neste estudo (NGF e GDNF), não observamos alterações nas concentrações séricas em pacientes com migrânea. Em estudo anterior do nosso grupo, estes marcadores também se apresentaram inalterados em pacientes com migrânea crônica comparados com controles (MARTINS et al, 2015). Em resumo, estes resultados suportam o papel do BDNF como um modulador da dor em pacientes com migrânea.

## **Conclusão**

A adiponectina e BDNF parecem ser potenciais biomarcadores da migrânea, uma vez que as concentrações circulantes destes marcadores apresentam-se elevadas em indivíduos com migrânea no período interictal.

## Referências Bibliográfica

ADACHI, N. et al. New insight in expression, transport, and secretion of brain-derived neurotrophic factor: Implications in brain-related diseases. **World J Biol Chem**, v. 5, n. 4, p. 409-28, Nov 26 2014.

ANGELUCCI, F.; BRENE, S.; MATHE, A. A. BDNF in schizophrenia, depression and corresponding animal models. **Mol Psychiatry**, v. 10, n. 4, p. 345-52, Apr 2005.

BARBOSA, I. G. et al. Increased levels of adipokines in bipolar disorder. **J Psychiatr Res**, v. 46, n. 3, p. 389-93, Mar 2012.

BECK, A. T. et al. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. **J Consult Clin Psychol**, v. 56, n. 6, p. 893-7, Dec 1988.

BLANDINI, F. et al. Peripheral levels of BDNF and NGF in primary headaches. **Cephalalgia**, v. 26, n. 2, p. 136-42, Feb 2006.

BURSTEIN, R.; NOSEDA, R.; BORSOOK, D. Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. **J Neurosci**, v. 35, n. 17, p. 6619-29, Apr 29 2015.

CHAO, M. V. Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many signalling pathways. **Nat Rev Neurosci**, v. 4, n. 4, p. 299-309, Apr 2003.

DOMINGUES, R. B. et al. Correlation between migraine subtypes and depression. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 66, n. 3A, p. 485-7, Sep 2008.

DUARTE, H. et al. Increased serum levels of adiponectin in migraine. **J Neurol Sci**, v. 342, n. 1-2, p. 186-8, Jul 15 2014.

DURHAM, P.; PAPAPETROPOULOS, S. Biomarkers associated with migraine and their potential role in migraine management. **Headache**, v. 53, n. 8, p. 1262-77, Sep 2013.

ELLULU, M. S. et al. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. **Arch Med Sci**, v. 13, n. 4, p. 851-863, Jun 2017.

FISCHER, M. et al. Brain-derived neurotrophic factor in primary headaches. **J Headache Pain**, v. 13, n. 6, p. 469-75, Aug 2012.

GORESTEIN, C.; ANDRADE, L. Inventário de depressão de Beck: propriedades psicométricas da versão em português. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 25, n. 5, p. 245-250, 1998.

HAUGEN, F.; DREVON, C. A. Activation of nuclear factor-kappaB by high molecular weight and globular adiponectin. **Endocrinology**, v. 148, n. 11, p. 5478-86, Nov 2007.

HU, Y.; DONG, X.; CHEN, J. Adiponectin and depression: A meta-analysis. **Biomed Rep**, v. 3, n. 1, p. 38-42, Jan 2015.

HULLEY SB et al. **Designing clinical research**. Fourth ed. 2013.



ICHIKAWA, H. et al. Brain-derived neurotrophic factor-immunoreactive primary sensory neurons in the rat trigeminal ganglion and trigeminal sensory nuclei. **Brain Res**, v. 1081, n. 1, p. 113-8, Apr 7 2006.

IHS, I. H. S. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. **Cephalalgia**, v. 24 Suppl 1, p. 9-160, 2004.

LIPPI, G. et al. Adiponectin and migraine: systematic review of clinical evidence. **Neurol Sci**, v. 35, n. 8, p. 1167-71, Aug 2014.

MARTINS, L. B. **ENSAIO CLÍNICO DUPLO-MASCARADO RANDOMIZADO E PLACEBO-CONTROLADO DE ADIÇÃO DO GENGIBRE (*Zingiber officinale* Rosc.) NO TRATAMENTO AGUDO DA MIGRÂNEA**. 2015. (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Ciências de Alimentos da Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

MARTINS, L. B. et al. Migraine is associated with altered levels of neurotrophins. **Neurosci Lett**, v. 587, p. 6-10, Feb 5 2015.

MARTINS, L. B. et al. Double-blind placebo-controlled randomized clinical trial of ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) addition in migraine acute treatment. **Cephalalgia**, v. 39, n. 1, p. 68-76, Jan 2019.

MARTINS, L. B.; TEIXEIRA, A. L.; DOMINGUES, R. B. Neurotrophins and Migraine. **Vitam Horm**, v. 104, p. 459-473, 2017.

MERIGHI, A. et al. BDNF as a pain modulator. **Prog Neurobiol**, v. 85, n. 3, p. 297-317, Jul 2008.

MERIKANGAS, K. R.; STEVENS, D. E. Comorbidity of migraine and psychiatric disorders. **Neurol Clin**, v. 15, n. 1, p. 115-23, Feb 1997.

MOSKOWITZ, M. A. Pathophysiology of headache--past and present. **Headache**, v. 47 Suppl 1, p. S58-63, Apr 2007.

NOSEDA, R.; BURSTEIN, R. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. **Pain**, v. 154 Suppl 1, p. S44-53, Dec 2013.

PETERLIN, B. L. The role of the adipocytokines adiponectin and leptin in migraine. **J Am Osteopath Assoc**, v. 109, n. 6, p. 314-7, Jun 2009.

PETERLIN, B. L. et al. Oligomerization state-dependent elevations of adiponectin in chronic daily headache. **Neurology**, v. 70, n. 20, p. 1905-11, May 13 2008.

PIERCE, A. N. et al. Vaginal hypersensitivity and hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction as a result of neonatal maternal separation in female mice. **Neuroscience**, v. 263, p. 216-30, Mar 28 2014.

PISANU, C. et al. High leptin levels are associated with migraine with aura. **Cephalalgia**, v. 37, n. 5, p. 435-441, Apr 2017.

SUTHERLAND, H. G. et al. Investigation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene variants in migraine. **Headache**, v. 54, n. 7, p. 1184-93, Jul-Aug 2014.

TANURE, M. T. et al. Increased serum levels of brain-derived neurotropic factor during migraine attacks: a pilot study. **J Headache Pain**, v. 11, n. 5, p. 427-30, Oct 2010.

WAEBER, C.; MOSKOWITZ, M. A. Migraine as an inflammatory disorder. **Neurology**, v. 64, n. 10 Suppl 2, p. S9-15, May 24 2005.

### 5.3 Capítulo 3: Ensaio clínico duplo-mascarado randomizado e placebo-controlado do uso do gengibre (*Zingiber officinale* Rosc.) no tratamento profilático da migrânea

#### Resumo

**Introdução:** A adesão à terapia medicamentosa profilática para migrânea é baixa e os pacientes acometidos por esta doença são um público em busca constante por estratégias terapêuticas alternativas. **Objetivo:** Neste estudo objetivou-se avaliar o potencial do gengibre como terapia profilática à migrânea. **Método:** Trata-se de um ensaio clínico duplo-mascarado randomizado placebo-controlado envolvendo 107 indivíduos com diagnóstico de migrânea episódica com idade entre 18 e 60 anos e que não estivessem fazendo uso de outro tratamento profilático. Após um mês de observação, cento e sete indivíduos foram randomizados na razão de 1:1 em dois grupos que receberam uma cápsula de 200mg de extrato seco de gengibre (5% de gengerois) ou placebo (celulose) três vezes ao dia, durante três meses. Foram realizados retornos mensais, nos quais foram aplicados questionários para obtenção de dados referentes à gravidade da doença, ocorrência de sintomas depressivos e ansiosos e avaliação antropométrica. Os pacientes preencheram o diário da migrânea, no qual foram relatados os horários em que o paciente esteve com dor, a intensidade da dor, os efeitos colaterais e a utilização de medicamento para alívio da dor aguda. Foi realizada coleta de sangue para mensuração de adipocitocina e fatores neurotróficos por meio da técnica de Elisa. **Resultados:** Em ambos os grupos houve diminuição significativa no número de dias com dor, número de dias com dor forte, número de dias em que usou medicamento para tratamento agudo e duração máxima das crises ( $p < 0,05$ ). Os participantes que responderam ao tratamento (tanto pacientes que receberam placebo como gengibre) apresentaram menor gravidade da doença ao início do tratamento e, ao final, melhoraram sintomas de ansiedade. Foi observada diminuição da concentração sérica de adiponectina ao final da intervenção entre os pacientes que responderam ao tratamento. **Conclusão:** Os resultados sugerem que o gengibre não é eficaz no tratamento profilático da migrânea. Ademais, a adiponectina pode estar associada à resposta ao tratamento.

## Introdução

A migrânea é uma doença neurológica que causa diminuição da qualidade de vida de seus portadores, sendo apontada como uma das principais causas de perda de produtividade em todo o mundo. De acordo com o Estudo Global da Carga de Doenças (2016), a migrânea é responsável por 45 milhões de anos vividos com incapacidade no mundo (STOVNER et al., 2018).

A terapia profilática da migrânea é uma alternativa que, quando eficaz, diminui o impacto ocasionado pelas crises. Aproximadamente 38% dos pacientes com migrânea são candidatos para o uso de profilaxia medicamentosa, no entanto, apenas 3 a 13% se encontram em tratamento (LIPTON et al., 2007). Parcela importante dos pacientes com migrânea abandonam o tratamento devido à insatisfação com a terapia medicamentosa e a ocorrência de efeitos colaterais que acabam por comprometer a capacidade funcional do indivíduo (RAMADAN et al., 2000). A adesão à profilaxia medicamentosa entre os pacientes com migrânea varia de 41 a 95% nos primeiros dois meses e declina para 7 a 55% quando considerado um ano de tratamento (HEPP; BLOUDEK; VARON, 2014).

Uma causa comum de não aderência ao tratamento profilático da migrânea é a ocorrência de efeitos colaterais decorrente do uso de medicamentos, como ganho de peso, alterações de humor, distúrbios do sono e problemas de memória (GURSOY; ERTAS, 2013; SENG et al., 2015). Portanto, o uso de estratégias complementares e/ou alternativas com, teoricamente, menores efeitos colaterais tem aumentado entre os pacientes com migrânea (SUN-EDELSTEIN; MAUSKOP, 2011).

Terapias comportamentais, psicológicas e uso de nutracêuticos têm demonstrado efetividade na prevenção de crises de migrânea (SUN-EDELSTEIN; MAUSKOP, 2011). Vários alimentos e nutrientes já foram estudados quanto ao potencial efeito analgésico em diferentes doenças. Nesse contexto, o gengibre (*Zingiber officinale Rosc.*) demonstrou ação analgésica no tratamento de osteoartrite e gonartrite, dismenorreia e dor muscular (BLACK; OCONNOR, 2008; HAGHIGHI, M., 2005; OZGOLI; GOLI; MOATTAR, 2009). Rahnama et al. (2012), por exemplo, demonstraram que o uso de 500mg de gengibre em pó três vezes ao dia dois dias antes no início do período menstrual e nos primeiros três dias após a menstruação foi mais efetivo que o placebo na diminuição da dor gerada pela dismenorreia. Estudos anteriores também mostraram que o uso de extrato de gengibre duas ou três vezes ao dia por pelo menos uma semana diminui a dor na osteoartrite (ALTMAN;

MARCUSSEN, 2001; BLIDDAL et al., 2000; HAGHIGHI, M. et al., 2005; SRIVASTAVA; MUSTAFA, 1989; WIGLER et al., 2003). O gengibre também possui propriedades antieméticas quando administrado no tratamento de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia ou durante a gravidez (KEATING; CHEZ, 2002; MARX et al., 2017).

Recentemente, nosso grupo demonstrou que a adição de extrato de gengibre (400mg) oral ao tratamento da migrânea aguda com cetoprofeno intravenoso promove redução ainda maior da dor e melhora o estado funcional (MARTINS et al., 2018). A ação analgésica do gengibre pode ser atribuída à capacidade de seus compostos bioativos (gingerois e shogaois) de inibir a biossíntese de prostaglandinas por meio da diminuição da expressão da enzima ciclooxigenase-2, de forma similar aos anti-inflamatórios não esteroidais (JOLAD et al., 2004; LI et al., 2012; SHEN; HONG; KIM, 2005; THOMSON et al., 2002). Estudo de caso descrito por Mustafa e Srivastava (1990) no qual uma paciente com migrânea que recebeu 500 a 600mg de gengibre em pó misturado com água três vezes ao dia sugeriu o potencial do gengibre como uma medida preventiva contra a enxaqueca, sem nenhum efeito colateral relatado (MUSTAFA; SRIVASTAVA, 1990). No entanto, o efeito do gengibre no tratamento profilático da migrânea não foi avaliado em um ensaio clínico. Portanto, este estudo tem como objetivo avaliar a eficácia do uso do extrato seco de gengibre na profilaxia da migrânea através de um ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado por placebo.

## **Métodos**

### *População do estudo*

A população do estudo constituiu-se de indivíduos de ambos os sexos, com idade entre 18 e 60 anos, que preencheram os critérios de inclusão descritos a seguir: (i) diagnóstico de migrânea episódica com ou sem aura, de acordo com os critérios apresentados pela Classificação Internacional das Cefaleias - 2ª edição (IHS, 2004), por pelo menos um ano e idade de início da doença inferior aos 50 anos (ii) apresentar menos de 15 crises de enxaqueca por mês; (iii) Não estar em uso de nenhuma terapia profilática nos últimos três meses. Os critérios de exclusão foram: (i) Cefaleias não caracterizadas como migrânea; (ii) Abuso de analgésico, álcool ou drogas; (iii) hipersensibilidade conhecida ao gengibre; (iv) Portadores de doenças neurológicas e

psiquiátricas graves; (v) Uso de medicamentos anticoagulantes; (vi) Gestantes ou lactantes.

O recrutamento dos participantes ocorreu mediante chamada pública em redes sociais, jornais e revistas.

#### *Delineamento do estudo*

Trata-se de um ensaio clínico randomizado duplo-mascarado controlado por placebo adaptado das diretrizes para ensaios controlados com medicamentos em migrânea (TFELT-HANSEN et al., 2012), realizado no Ambulatório de Cefaleias do Hospital das Clínicas de Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG (Belo Horizonte, MG, Brasil). O protocolo do estudo foi registrado na plataforma de ensaios clínicos clinicaltrials.gov (NCT02570633) e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da UFMG (CAAE: 28236814.3.0000.5149). Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (**APÊNDICE E**)

Cada participante do estudo foi acompanhado por quatro meses. A primeira consulta precedeu em um mês o início do tratamento e nela foi aplicada anamnese para obtenção de dados socioeconômicos e de saúde do paciente. Além disso, foi solicitado que o paciente preenchesse o diário da migrânea (**APÊNDICE F**) para avaliar a frequência e intensidade das crises antes da intervenção.

Os três encontros subsequentes ocorreram com intervalo de um mês (T30 – 30 dias de tratamento; T60 – 60 dias de tratamento e T90 – 90 dias de tratamento). Em todos os retornos foram coletados dados antropométricos. Ademais, questionários para análise do impacto gerado pela migrânea e ocorrência de sintomas depressivos e ansiosos foram realizados. No intervalo de cada retorno foi solicitado que o paciente preenchesse o diário da migrânea para avaliação da frequência e da intensidade das crises durante a intervenção e os possíveis efeitos colaterais. Os pacientes foram orientados a não modificar os hábitos de vida durante todo o período de intervenção, incluindo alimentação e atividade física.

O extrato de gengibre e o placebo foram fornecidos aos participantes do estudo, os quais foram orientados a consumir uma cápsula de 200mg de extrato seco de gengibre (5% de gengiroides) ou placebo (celulose) três vezes ao dia, totalizando a ingestão de 600mg de extrato (30 mg de gengiroides) ou placebo/dia. O uso de medicação convencional habitual para o tratamento agudo de crises foi permitido e o número de dias que o participante usou esta medicação foi quantificado por meio do diário da enxaqueca. A escolha da dose do extrato seco de gengibre seguiu a

recomendação diária de oferta de gengivais (16 a 32mg) preconizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) na consulta pública nº 14, de 14 de maio de 2013 (BRASIL, 2013) e considerando que, segundo a literatura, doses inferiores a dois gramas demonstraram não serem tóxicas e apresentaram alta tolerabilidade (CHRUBASIK; PITTLER; ROUFOGALIS, 2005; ZICK et al., 2008; BRASIL, 2016).

A sequência de randomização foi criada por meio da função *Randperm* do software *Matlab Mathworks (MATrix LABoratory)*, na razão de 1:1, a qual continha o número do participante na ordem de inclusão no estudo e o número do frasco a ser escolhido para o tratamento. A revelação dos grupos ocorreu após a realização das análises estatísticas comparativas.

#### *Dados demográficos, clínicos e antropométricos*

Os dados de idade, sexo, peso e altura (para cálculo do Índice de Massa Corporal - IMC) e estado civil foram coletados. O percentual de gordura corporal foi mensurado por meio do exame de bioimpedância elétrica (Biodynamics®, modelo 310e).

A gravidade da migrânea foi mensurada por meio dos questionários *Headache Impact Test*, versão 6 (HIT-6) (KOSINSKI et al., 2003) e *Migraine Disability Test* (MIDAS) (FRAGOSO, 2002). Ademais, os pacientes foram questionados quanto às características da doença (presença de aura e tempo de diagnóstico).

Considerando que a depressão e ansiedade apresentam comorbidade com a migrânea (DOMINGUES et al., 2008; MERIKANGAS; STEVENS, 1997), avaliou-se a presença de sintomas depressivos e ansiosos por meio da aplicação da Inventários de Depressão e Ansiedade de Beck (BDI e BAI) (BECK et al., 1988; GORESTEIN; ANDRADE, 1998).

#### *Avaliação da eficácia do tratamento*

O desfecho primário para avaliação da eficácia do tratamento contemplou a porcentagem de pacientes que respondeu ao tratamento, ou seja, que apresentaram redução em 50% do número de crises mensais no final do tratamento.

Para análise dos desfechos primários do estudo, foram considerados apenas aqueles indivíduos que aderiram mais de 80% do tratamento avaliado por meio da contagem de cápsulas e da equação:  $[(\text{Número de cápsulas restantes} - \text{Número de cápsulas que deveriam ter sido usadas}) \times 100]$  (HECKMAN; ELLIS, 2011; HEPP et al., 2014).

Como desfechos secundários para avaliação da eficácia do tratamento foram considerados: (i) Modificação no número de dias com dor forte, número de dias que usou medicamento agudo, duração máxima e mínima das crises de migrânea; (ii) Modificação na pontuação das escalas de impacto da migrânea (HIT-6 e MIDAS).

O relato de efeito colateral e abandono do tratamento também foram considerados para avaliar a tolerância.

Posteriormente, os pacientes com migrânea foram divididos entre aqueles que responderam ao tratamento profilático (tratados com placebo ou gengibre) e aqueles que não responderam (desfecho primário) e comparados quanto aos dados demográficos, clínicos e concentrações séricas de biomarcadores.

#### *Análises séricas*

Amostras de cinco mililitros de sangue foram coletadas em tubos BD-Vacutainer® dos pacientes anterior ao tratamento (LB – linha de base) e 90 dias após a intervenção (T90). As amostras foram centrifugadas e o soro extraído, o qual foi acondicionado em freezer -80 °C até o momento da análise. Foram determinadas as concentrações das adipocinas: Adiponectina e Leptina, e dos fatores neurotróficos: Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo (BDNF), Fator de Crescimento Neural (NGF) e Fator Neurotrófico Derivado da Glia (GDNF) por meio da técnica de ELISA.

Para análise das citocinas e fatores neurotróficos utilizou-se kits de ELISA humano DuoSet® ambos da marca R&D Systems. A realização do ensaio seguiu as normas descritas pelo fabricante.

Considerando que as concentrações séricas de adipocitocinas variam de acordo com a massa adiposa (ELLULU et al., 2017), os valores de adiponectina e leptina foram corrigidos pelo percentual de gordura corporal.

#### *Análise estatística*

As análises dos dados foram realizadas com auxílio do software *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows Student Version® 20.0* e *Graph Pad Prisma*, versão 6. As estatísticas descritivas foram apresentadas como frequências (%), médias e medianas. As variáveis quantitativas com distribuição normal foram, verificada por meio do teste *Kolmogorov-Smirnov* e apresentadas na forma de média  $\pm$  desvio-padrão, enquanto as demais, sob a forma de mediana (mínimo – máximo). Para análises intergrupo foram utilizados os testes T de *Student* Simples para comparação de médias e *Mann Whintney* para comparação de medianas. Os testes T de *Student* Pareado e *Wilcoxon* foram utilizados para comparação de médias e medianas,



respectivamente, intragrupo. Variáveis contínuas mensuradas em diferentes intervalos de tempo foram comparadas usando um Modelo de Equação de Estimação Generalizada (GEE) para avaliar o efeito da alocação em diferentes grupos (placebo ou gengibre), ajustando para efeito de tempo (grupo\*tempo). O pós-teste de Bonferroni identificou a presença de efeitos significativos. A comparação entre variáveis categóricas foi realizada por meio de teste de Qui-Quadrado. O nível de significância adotado para todos os testes estatísticos foi de 5% ( $p \leq 0,05$ ).

A amostra foi dimensionada em 104 indivíduos (52 no grupo intervenção e 52 no grupo controle), de acordo com Hulley e colaboradores (2001), usando a proporção de 25% de mudança nos parâmetros de melhora da dor com tratamento com gengibre a partir da média de outros estudos (BLACK et al., 2010; BLACK; OCONNOR, 2008; HULLEY, 2001; OZGOLI et al., 2009) considerando a amplitude de 22% do intervalo de confiança (diferença entre o maior e o menor valor encontrado) e 30% de perda com a intervenção (CADY et al., 2011; RAHNAMA et al., 2012).

## Resultados

### Características clínicas e demográficas

Trezentos e dezenove (319) indivíduos foram entrevistados para o estudo. Destes, 107 preencheram os critérios de inclusão, 53 foram randomizados para o grupo que recebeu extrato de gengibre como tratamento profilático e 54 para o grupo que recebeu placebo. A Figura 1 representa o fluxograma de pacientes no estudo.

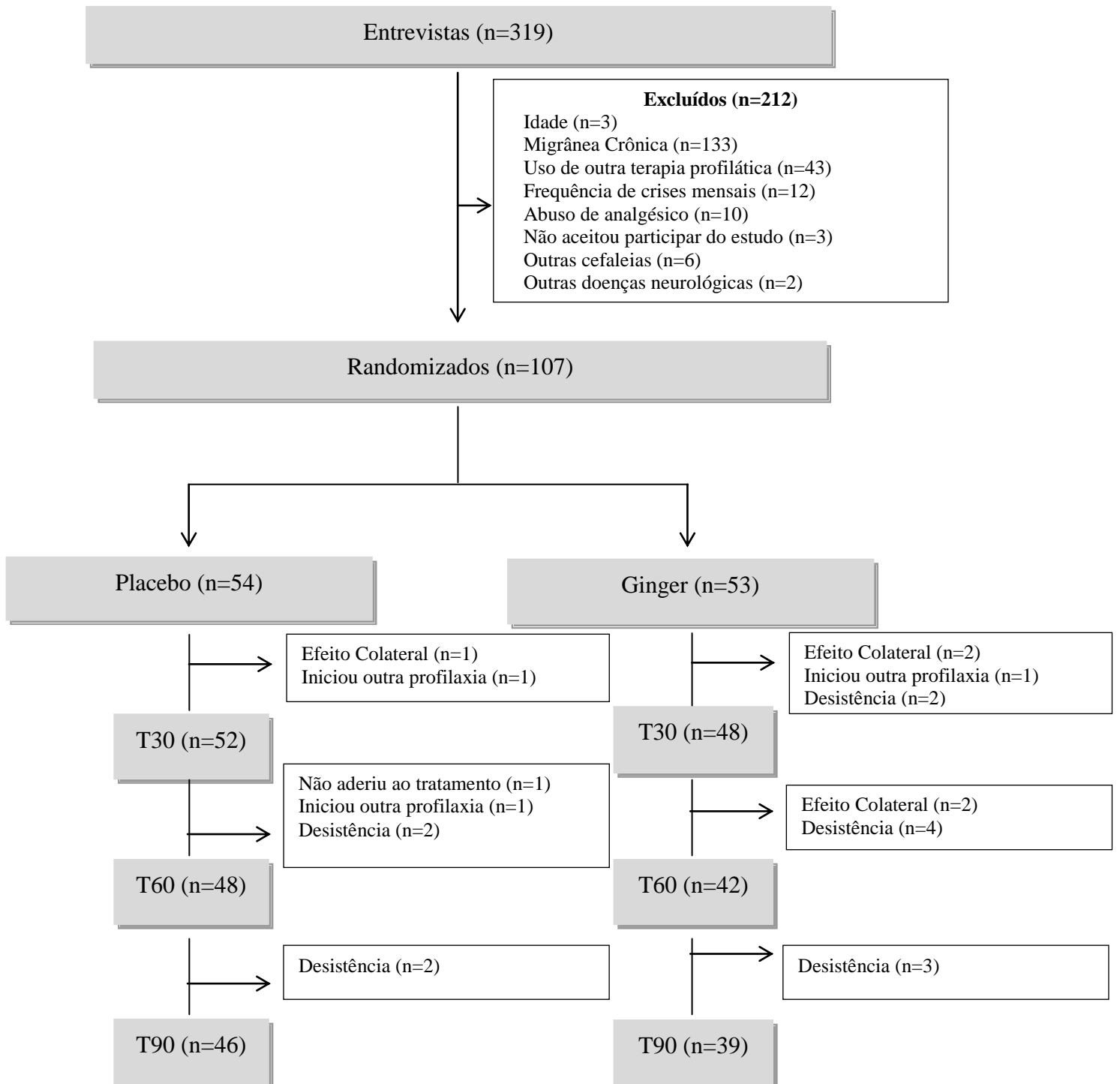


Figura 1: Fluxograma do estudo

As características demográficas (sexo, idade e estado civil), clínicas (diagnóstico de migrânea e tempo de doença), antropométricas (peso, altura e percentual de gordura) e as pontuações nas escalas (BAI, BDI, MIDAS e HIT-6) foram similares entre os grupos (Tabela 1).

**TABELA 1**  
**Dados demográficos e de saúde de pacientes com migrânea. Belo Horizonte – MG.**

<b>Características</b>	<b>Placebo (n=54)</b>	<b>Gengibre (n=53)</b>	<b>p</b>
<b>Idade (anos)</b>	32,5 (18,0 – 55,0)	31,5 (19,0 – 54,0)	0,30 <sup>b</sup>
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	23,3 ± 3,3	23,7 ± 3,9	0,94 <sup>c</sup>
<b>Gordura Corporal (%)</b>	30,1 ± 5,1	30,2 ± 5,4	0,81 <sup>c</sup>
<b>Sexo</b>			
Masculino [n(%)]	8,0 (14,8)	8,0 (15,1)	0,96 <sup>a</sup>
Feminino [n(%)]	46,0 (85,2)	45,0 (84,9)	
<b>Estado Civil</b>			
Solteiro [n(%)]	29,0 (53,7)	26,0 (49,1)	0,86 <sup>a</sup>
Casado/União estável [n(%)]	21,0 (38,9)	22,0 (41,5)	
Viúvo/divorciado [n(%)]	4,0 (7,4)	5,0 (9,4)	
<b>Diagnóstico de Migrânea</b>			
Migrânea com aura[n(%)]	29,0 (43,7)	35,0 (66,1)	0,19 <sup>a</sup>
Migrânea sem aura[n(%)]	25,0 (46,3)	18,0 (34,0)	
<b>Tempo de doença</b>	13,0 (3,0 – 41,0)	11,0 (2,0 – 37,0)	0,66 <sup>b</sup>
<b>Idade de início da doença</b>	18,1 (6,0 – 46,0)	17,0 (5,0 – 39,0)	0,58 <sup>b</sup>
<b>BAI</b>	6,0 (0,0 – 41,0)	7,0 (1,0 – 28,0)	0,80 <sup>b</sup>
<b>BDI</b>	7,0 (0,0 – 26,0)	9,0 (0,0 – 27,0)	0,18 <sup>b</sup>
<b>HIT-6</b>	62,0 (42,0 – 78,0)	64,0 (49,0 – 76,0)	0,28 <sup>b</sup>
<b>MIDAS</b>	17,0 (0,0 – 80,0)	18,0 (1,0 – 124,0)	0,57 <sup>b</sup>

Legenda: MIDAS- do inglês *Migraine Disability Test* ; HIT-6 – do inglês *Headache Impact Test* – versão 6; BAI – Inventário de Ansiedade de Beck; BDI - Inventário de Depressão de Beck; IMC – Índice de Massa Corporal. Valores apresentados como média ± desvio padrão da média para variáveis paramétricas e mediana (mínimo – máximo) para variáveis não paramétricas. <sup>a</sup> Qui-quadrado; <sup>b</sup> Mann-Whitney; <sup>c</sup> Teste T Simples.

Quatorze indivíduos do grupo do gengibre (26,4%) e oito do grupo placebo (14,8%) abandonaram o estudo durante o tratamento, sem diferença estatística entre os grupos ( $p=0,16$ ). Os motivos do abandono estão listados na Figura 1.

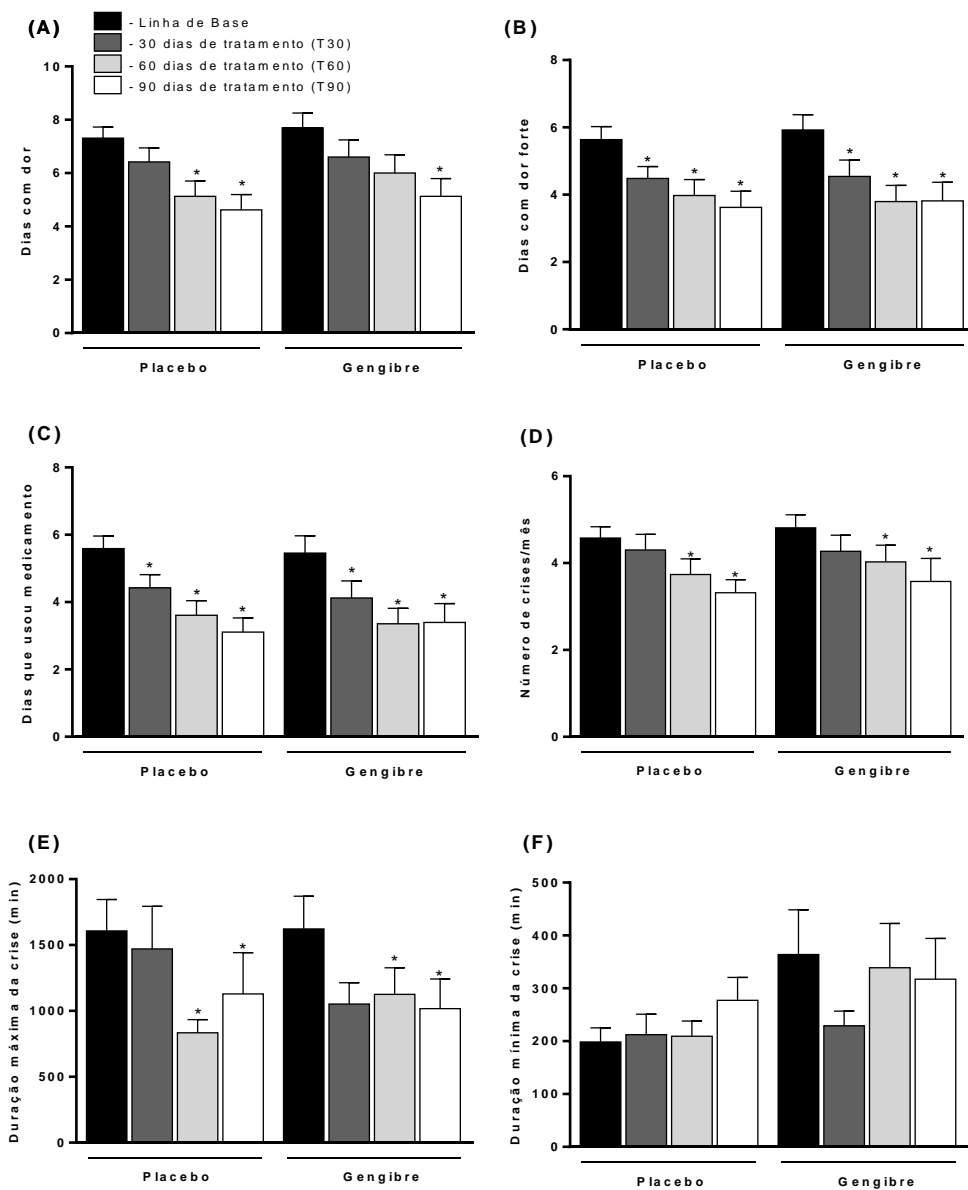
Ademais, não houve alteração nas variáveis antropométricas ao longo do estudo ( $p>0,05$ ).

#### *Eficácia do tratamento*

No final de três meses de tratamento, 42% dos pacientes alocados no grupo gengibre e 39% no grupo placebo responderam ao tratamento, ou seja, tiveram

redução de 50% ou mais no número de crises de migrânea por mês. Conseqüentemente, não houve diferença entre os grupos no desfecho primário ( $p>0,05$ ).

Os desfechos secundários incluindo dias com dor (Figura 2A), dias com dor intensa (Figura 2B), dias que requerem o uso de analgésicos (Figura 2C), número de crises de migrânea (Figura 2D) e duração máxima das crises (Figura 2F) também diminuiu durante o tratamento (tempo) em ambos os grupos, mas sem diferença significativa entre eles ( $p>0,05$ ) e sem interação (tempo\*grupo) ( $p>0,05$ ).



**Figure 2.** Dados coletados no diário da enxaqueca (desfechos secundários). A) Número de dias com dor; B) Número de dias com dor intensa; C) Número de dias que utilizaram drogas para tratamento agudo da migrânea; D) Frequência de crises de migrânea; E) Duração mínima e F) Duração máxima das crises de migrânea. Modelo de Equação de Estimação Generalizada (GEE) seguido de pós-teste de Bonferroni. \* Diferente em relação à linha de base,  $p < 0,05$ .

A diminuição do número de dias com migrânea impactou nas escalas HIT-6 e MIDAS, sem diferença significativa entre os grupos (Tabela 2).

**TABELA 2**  
**Escalas de impacto da dor da migrânea, depressão e ansiedade.**  
**Belo Horizonte – MG.**

Variáveis	Placebo	Gengibre	P <sup>a</sup>
<b>HIT-6</b>			
Linha de Base	62,0 (42,0 – 78,0)	64,0 (49,0 – 76,0)	0,28
T30	59,0 (45,0 – 67,0)*	60,5 (42,0 – 69,0)*	1,00
T60	57,0 (42,0 – 70,0)*	59,0 (42,0 – 72,0)*	0,56
T90	57,0 (40,0 – 70,0)*	54,5 (40,0 – 76,0)*	0,25
<b>MIDAS</b>			
Linha de Base	17,0 (0,0 – 80,0)	18,0 (1,0 – 124,0)	0,57
T90	8,0 (0,0 – 53,0)*	10,5 (0,0 – 106,0)*	0,81
<b>BDI</b>			
Linha de Base	7,0 (0,0 – 26,0)	9,0 (0,0 – 27,0)	0,18
T30	6,0 (0,0 – 23,0)	6,5 (0,0 – 21,0)	0,22
T60	4,0 (0,0 – 14,0)*	3,0 (0,0 – 25,0)*	0,46
T90	4,0 (0,0 – 17,0)*	4,5 (0,0 – 28,0)*	0,32
<b>BAI</b>			
Linha de Base	6,0 (0,0 – 41,0)	7,0 (1,0 – 28,0)	0,80
T30	4,0 (0,0 – 20,0)	6,0 (0,0 – 24,0)	0,11
T60	4,0 (0,0 – 13,0)*	5,0 (0,0 – 20,0)*	0,30
T90	3,0 (0,0 – 22,0)*	5,0 (0,0 – 27,0)	0,46

Legenda: MIDAS- do inglês *Migraine Disability Test*; HIT-6 – do inglês *Headache Impact Test* – versão 6; BAI – Inventário de Ansiedade de Beck; BDI - Inventário de Depressão de Beck; T30 – 30 dias de intervenção; T60 – 60 dias de intervenção; T90 – 90 dias de intervenção. Valores apresentados como mediana (mínimo – máximo). <sup>a</sup>Teste Mann-Whitney; Modelo de Equação de Estimação Generalizada (GEE) seguido de pós-teste de Bonferroni; \* Diferença em relação a linha de base

Pacientes de ambos os grupos também diminuíram os escores no BDI e BAI (Tabela 2). Após 60 dias de tratamento, BDI e BAI se correlacionaram positivamente com o total de dias com dor ( $r=0,304$ ,  $p<0,01$  e  $r=0,252$ ,  $p=0,02$ , respectivamente) e após 90 dias de tratamento, o BAI se correlacionou positivamente com o total de dias com dor ( $r=0,309$ ,  $p<0,01$ ). No final do tratamento, ambas as escalas se correlacionaram positivamente com a frequência de crises de migrânea por mês ( $r=0,215$ ;  $p=0,05$  e  $r=0,213$ ,  $p=0,05$ , BDI e BAI, respectivamente).

#### *Tolerância ao tratamento*

Dezesseis indivíduos no grupo do gengibre relataram efeitos colaterais, e quatro deles optaram por deixar o estudo por causa disso. No grupo placebo, oito pacientes relataram efeitos colaterais e um deles optou por deixar o estudo. Os efeitos colaterais

relatados no grupo do gengibre foram: azia (n=12), constipação (n=1), redução do apetite (n=1) e náusea (n=3), enquanto no grupo placebo: náusea (n=4) e azia (n=4). A frequência de efeitos colaterais foi significativamente maior no grupo do gengibre apenas nos primeiros 30 dias de tratamento ( $p<0,01$ ).

A adesão ao tratamento, avaliada pelo número de cápsulas restantes, foi de 95,5% no grupo do gengibre e de 95,2% no grupo do placebo ( $p=0,84$ ).

#### *Análises séricas*

Somente aqueles pacientes que finalizaram o tratamento e haviam coletado amostra de sangue na linha de base e após 90 dias de tratamento foram incluídos nesta análise (n=71).

Quando divididos entre pacientes que responderam e não responderam ao tratamento, os grupos não diferiram em relação à idade ( $p=0,29$ ) e a taxa de adesão ao tratamento ( $p=0,52$ ). No grupo de pacientes que responderam ao tratamento havia maior número de homens do que mulheres (26,7% no grupo responsivo versus 7,3% no grupo não responsivo eram homens;  $p=0,04$ ). A presença de aura não diferiu entre os grupos ( $p=0,71$ ).

Não houve diferença entre os grupos (responsivos e não responsivos) em relação às variáveis antropométricas (IMC e percentual de gordura) (Tabela 3).

Anterior ao início do tratamento, os grupos eram similares em relação ao número de crises por mês, no entanto, a incapacidade gerada pela doença, medida pelos questionários HIT-6 e MIDAS, era mais expressiva entre aqueles que não responderam ao tratamento (Tabela 3).

Ao final do período de tratamento, ambos os grupos melhoraram o escore de sintomas depressivos. No entanto, apenas o grupo de pacientes que responderam ao tratamento melhorou o escore de sintomas de ansiedade (Tabela 3).

As variações dos questionários de gravidade da migrânea, depressão e ansiedade não correlacionaram com as variações dos metabólitos ao longo do período de tratamento.

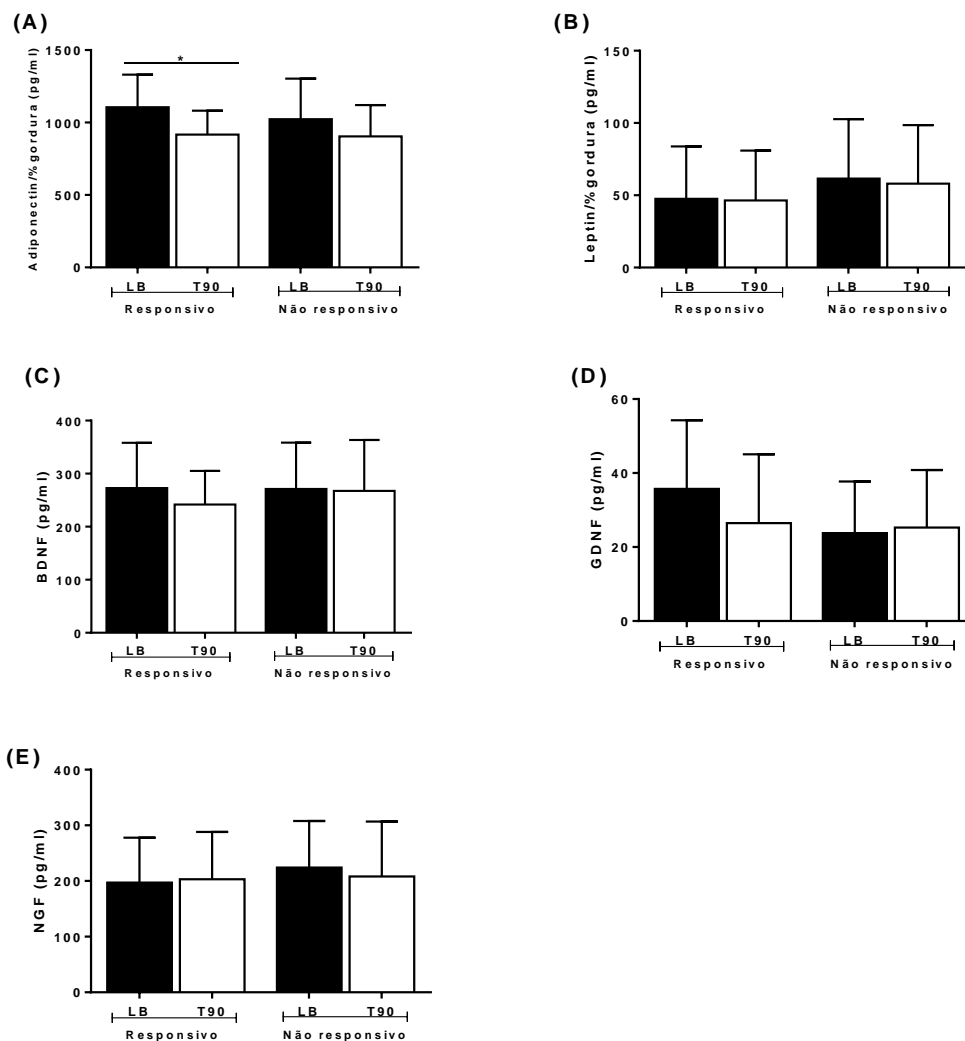
TABELA 3

Dados demográficos e de saúde de indivíduos com migrânea que responderam e não responderam ao tratamento. Belo Horizonte – MG.

Variável	Responsivo (N=30)		Não Responsivo (N=41)		Comparação Intergrupos	
	LB	T90	LB	T90	p(LB)	p(T90)
IMC	23,3±3,3	23,3±3,4	23,4±3,3	23,4±3,2	0,89 <sup>b</sup>	0,87 <sup>b</sup>
Gordura (%)	29,1±3,8	29,1±3,7	31,1±5,8	30,9±5,3	0,09 <sup>b</sup>	0,87 <sup>b</sup>
BDI	6,0 (0,0 – 22,0)	1,0 (0,0 – 28)*	8,0 (0,0-25,0)	5,0 (0,0 – 26,0)*	0,14 <sup>a</sup>	0,07 <sup>a</sup>
BAI	4,0 (0,0 – 41,0)	1,0 (0,0 – 20,0)*	8,0 (0,0 – 23,0)	6,0 (0,0 – 27)	0,22 <sup>a</sup>	<0,01 <sup>a</sup>
HIT-6	61,5 (42,0- 74,0)	53,5 (36,0 – 65,0)*	65,0 (54,0 – 78,0)	61,0 (44 – 76,0)*	0,02 <sup>a</sup>	<0,01 <sup>a</sup>
MIDAS	13,0 (0,0 – 80,0)	4,5 (0,0 – 48,0)*	25,0 (3,0 – 124,0)	15 (0,0 – 106,0)*	0,05 <sup>a</sup>	<0,01 <sup>a</sup>
N crises	5,0 (2,0 – 9,0)	2,0 (0,0 – 4,0)*	4,5 (1,0 – 10,0)	4,0 (1,0 – 11,0)	0,91 <sup>a</sup>	<0,01 <sup>a</sup>

Legenda: BDI - Inventário de Depressão de Beck; BAI - Inventário de ansiedade de Beck; HIT-6 - *Headache Impact Test*, versão 6; IMC - Índice de Massa Corporal; LB - Linha de base; MIDAS - *Migraine Disability Test*; T90 - 90 dias de tratamento. <sup>a</sup>Mann-Whitney; <sup>b</sup>Teste T de Student Simples; <sup>c</sup>T de Student Pareado; <sup>d</sup>Wilcoxon \*p<0,05 na comparação entre os tempos em um mesmo grupo (intragrupo).

Em relação aos marcadores séricos, somente a adiponectina diminuiu de forma significativa no grupo que respondeu ao tratamento (Figura 2A). Não houve diferença estatística em relação aos outros marcadores (Figura 2).



**Figura 3.** Concentrações séricas de (A) Adiponectina, (B) Leptina, (C) Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo (BDNF), (D) Fator Neurotrófico Derivado da Glia (GDNF), (E) Fator de Crescimento Neural (NGF) em indivíduos com migrânea que responderam e não responderam ao tratamento profilático com extrato seco de gengibre ou placebo. \* $p < 0,05$  na comparação entre os tempos em um mesmo grupo (intragrupo).

## Discussão

Estudos anteriores demonstraram eficácia do uso de gengibre, na forma de extrato ou em pó, em diminuir a dor associada à osteoartrite, gonartrite, dismenorreia e dor muscular (ALTMAN; MARCUSSEN, 2001; BLIDDAL et al., 2000; HAGHIGHI, M. et al., 2005; SRIVASTAVA; MUSTAFA, 1989; WIGLER et al., 2003). Nesse trabalho, demonstramos que o uso de gengibre no tratamento profilático da migrânea não foi eficaz em diminuir a frequência de crises e o uso de medicamento. O grupo que recebeu gengibre respondeu de forma similar ao que recebeu placebo.

De acordo com a literatura, a taxa de resposta ao placebo no tratamento preventivo da migrânea varia entre 14 e 50% dependendo da duração e do design do



estudo (SPECIALI; PERES; BIGAL, 2010). Alguns estudos demonstram que o medicamento placebo é capaz de gerar alteração bioquímica e celular no cérebro de pacientes que recebem este tratamento, gerando resposta analgésica (BENEDETTI; AMANZIO, 2011). Além disso, alguns fatores contribuem para esta resposta, que incluem a tendência do indivíduo em mudar de comportamento simplesmente por estar envolvido em um estudo e a influência de fatores cognitivos na percepção da dor, como atenção, ansiedade e experiências prévias (SPECIALI et al., 2010). Neste estudo, fatores como atendimento ao paciente, visitas mensais e expectativa do paciente em relação a uma nova abordagem terapêutica para migrânea podem ter contribuído para a alta resposta ao placebo. Este achado corrobora a observação de que os escores de depressão e ansiedade diminuíram ao longo do tratamento e se correlacionaram com o número de crises de migrânea. A migrânea tem forte comorbidade com transtornos comportamentais e estudos anteriores mostraram que pacientes com migrânea têm mais probabilidade de ter depressão do que a população em geral (LIPTON et al., 2000; MINEN et al., 2016; TEIXEIRA et al., 2012).

Estudos anteriores, incluindo o desenvolvido por nosso grupo de pesquisa, demonstraram que o consumo de extrato de gengibre é eficaz em diminuir a intensidade da dor da migrânea quando administrado como terapia aguda para a doença (MAGHBOOLI et al., 2014; MARTINS et al., 2018). Em um ensaio clínico duplo-mascarado, randomizado e controlado, Maghbooli (2014) mostrou que o uso de 250mg de gengibre em pó durante a crise de migrânea foi tão eficaz quanto 50mg de sumatriptano no alívio da intensidade da dor 2h após a medicação (MAGHBOOLI et al., 2014). Nós também mostramos que a ingestão oral de 400mg de extrato de gengibre, adicionado à anti-inflamatório não esteroideal intravenoso (cetoprofeno) no tratamento da migrânea aguda, promove redução da dor e melhora do estado funcional dos pacientes (MARTINS et al., 2018). Além disso, estudos pré-clínicos sugeriram um papel neuroprotetor do gengibre. Componentes de gengibre diminuem a expressão de mediadores inflamatórios em micróglias e astrócitos (HA et al., 2012; SHIM et al., 2012). Considerando que a migrânea tem sido associada à inflamação neurogênica, com subsequente ativação de nociceptores trigeminais (RAMACHANDRAN, 2018), o gengibre pode ter efeito modulador sobre estas vias. No entanto, os nossos dados não suportam a vantagem terapêutica do uso de gengibre na profilaxia da migrânea em comparação com placebo.

Uma limitação do estudo inclui a falta de análise farmacológica adequada anterior ao delineamento. A administração do extrato de gengibre ocorreu três vezes ao dia (ou seja, com um intervalo médio de 4-6 horas). De acordo com estudo de farmacocinética, após o consumo de extrato de gengibre o pico da concentração plasmática (Tmax) de conjugados de gengirol no soro ocorre entre 45 e 120 minutos e apresenta meia vida de duas horas (ZICK et al., 2008). A escolha da frequência de consumo do extrato para este estudo baseou no fato de que quanto maior o número de doses recomendadas na posologia, maior a taxa de descumprimento ao tratamento (JIN et al., 2008). Desta forma, o consumo de cápsulas de gengibre de duas em duas horas poderia diminuir a adesão ao tratamento e gerar efeito colateral ao tratamento. Ademais, trabalhos anteriores observaram que o consumo de extrato de gengibre duas ou três vezes ao dia foi suficiente para dor em diferentes condições de saúde (ALTMAN; MARCUSSEN, 2001; BLIDDAL et al., 2000; RAHNAMA et al., 2012). Entretanto, o uso do gengibre na profilaxia da migrânea não havia sido anteriormente testado em ensaio clínico e pode ter uma utilidade limitada.

No presente estudo, observamos também que a melhora da migrânea pode levar a diminuição das concentrações séricas de adiponectina. No estudo piloto desenvolvido por Peterlin e colaboradores (2013), o qual avaliou concentrações séricas de adiponectina total e suas isoformas (baixo, médio e alto peso molecular) em mulheres com migrânea episódica antes e depois do tratamento agudo para crise (sumatriptano/naproxeno sódico ou placebo), observou-se concentração sérica diminuída de adiponectina total já nos primeiros 30 minutos em pacientes que responderam ao tratamento, se mantendo baixa até duas horas após a medicação (PETERLIN et al., 2013). Os autores também observaram associação da razão entre adiponectina de alto peso molecular e de baixo peso molecular com a gravidade da dor. As isoformas de alto e médio peso molecular estão presentes em maior quantidade na circulação e são capazes de ativar vias inflamatórias (PETERLIN et al., 2013). No presente estudo, avaliamos somente a concentração sérica de adiponectina e observamos diminuição estatística, porém não muito expressiva, deste marcador entre os indivíduos que responderam ao tratamento. Este achado aponta para a possível participação da adiponectina na fisiopatologia da migrânea e ressalta a importância de mais estudos nesta direção para que este dado seja consolidado.

No presente estudo não encontramos alteração nas concentrações de fatores neurotróficos entre pacientes responsivos e não responsivos ao tratamento profilático

da migrânea. No entanto, observamos que apesar de todos os pacientes terem sido diagnosticados com migrânea episódica, aqueles que não responderam ao tratamento foram os que tinham maior gravidade da doença no tempo basal. Ademais, os pacientes que responderam ao tratamento apresentaram melhora em sintomas de ansiedade. De fato, a migrânea apresenta comorbidade com transtorno de humor (DOMINGUES et al., 2008; MERIKANGAS; STEVENS, 1997) e estes achados demonstram que tanto a gravidade da doença quanto alterações comportamentais, devem ser consideradas no tratamento profilático da doença.

### **Conclusão**

Em suma, este estudo se destaca como o primeiro ensaio clínico randomizado duplo-mascarado controlado por placebo desenvolvido para avaliar o uso do gengibre na profilaxia da migrânea. Apesar dos seus efeitos neuromodulatórios e analgésicos em potencial, os benefícios do gengibre no tratamento profilático da migrânea foi similar ao placebo. Ademais, a adiponectina pode estar associada à resposta ao tratamento.

### **Referências bibliográficas**

ALTMAN, R. D.; MARCUSSEN, K. C. Effects of a ginger extract on knee pain in patients with osteoarthritis. **Arthritis Rheum**, v. 44, n. 11, p. 2531-8, Nov 2001.

BECK, A. T. et al. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. **J Consult Clin Psychol**, v. 56, n. 6, p. 893-7, Dec 1988.

BENEDETTI, F.; AMANZIO, M. The placebo response: how words and rituals change the patient's brain. **Patient Educ Couns**, v. 84, n. 3, p. 413-9, Sep 2011.

BLACK, C. D. et al. Ginger (*Zingiber officinale*) reduces muscle pain caused by eccentric exercise. **J Pain**, v. 11, n. 9, p. 894-903, Sep 2010.

BLACK, C. D.; OCONNOR, P. J. Acute effects of dietary ginger on quadriceps muscle pain during moderate-intensity cycling exercise. **Int J Sport Nutr Exerc Metab**, v. 18, n. 6, p. 653-64, Dec 2008.

BLIDDAL, H. et al. A randomized, placebo-controlled, cross-over study of ginger extracts and ibuprofen in osteoarthritis. **Osteoarthritis Cartilage**, v. 8, n. 1, p. 9-12, Jan 2000.

BRASIL. **Consulta Pública nº 14, de 14 de maio de 2013. Determina a publicação da “Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado” e a “Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado”.** AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. 2013.

BRASIL. **Memento Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira**. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, A. 2016.

CADY, R. K. et al. A double-blind placebo-controlled pilot study of sublingual feverfew and ginger (LipiGesic M) in the treatment of migraine. **Headache**, v. 51, n. 7, p. 1078-86, Jul-Aug 2011.

CHRUBASIK, S.; PITTLER, M. H.; ROUFOGALIS, B. D. Zingiberis rhizoma: a comprehensive review on the ginger effect and efficacy profiles. **Phytomedicine**, v. 12, n. 9, p. 684-701, Sep 2005.

DOMINGUES, R. B. et al. Correlation between migraine subtypes and depression. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 66, n. 3A, p. 485-7, Sep 2008.

ELLULU, M. S. et al. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. **Arch Med Sci**, v. 13, n. 4, p. 851-863, Jun 2017.

FRAGOSO, Y. D. MIDAS (Migraine Disability Assessment): a valuable tool for work-site identification of migraine in workers in Brazil. **São Paulo Med J**, v. 120, n. 4, p. 118-21, Jul 4 2002.

GORESTEIN, C.; ANDRADE, L. Inventário de depressão de Beck: propriedades psicométricas da versão em português. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 25, n. 5, p. 245-250, 1998.

GURSOY, A. E.; ERTAS, M. Prophylactic Treatment of Migraine. **Noro Psikiyatir Ars**, v. 50, n. Suppl 1, p. S30-S35, Aug 2013.

HA, S. K. et al. 6-Shogaol, a ginger product, modulates neuroinflammation: a new approach to neuroprotection. **Neuropharmacology**, v. 63, n. 2, p. 211-23, Aug 2012.

HAGHIGHI, M. Comparing the effects of ginger (Zingiber Officinale) extract and Ibuprofen on patients with osteoarthritis. **Arch Iranian Med**, v. 8, n. 4, p. 267-271, 2005.

HAGHIGHI, M. et al. Comparing the effects of ginger (Zingiber Officinale) extract and Ibuprofen on patients with osteoarthritis. **Arch Iranian Med**, v. 8, n. 4, p. 267-271, 2005.

HECKMAN, B. D.; ELLIS, G. Preventive medication adherence in African American and Caucasian headache patients. **Headache**, v. 51, n. 4, p. 520-32, Apr 2011.

HEPP, Z.; BLOUDEK, L. M.; VARON, S. F. Systematic review of migraine prophylaxis adherence and persistence. **J Manag Care Pharm**, v. 20, n. 1, p. 22-33, Jan 2014.

HULLEY, S. E. A. **Disigning Clinical Research**. 2001.

HIS. **The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition**. **Cephalalgia**, v. 24 Suppl 1, p. 9-160, 2004.

JIN, J. et al. Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective. **Ther Clin Risk Manag**, v. 4, n. 1, p. 269-86, Feb 2008.

JOLAD, S. D. et al. Fresh organically grown ginger (*Zingiber officinale*): composition and effects on LPS-induced PGE2 production. **Phytochemistry**, v. 65, n. 13, p. 1937-54, Jul 2004.

KEATING, A.; CHEZ, R. A. Ginger syrup as an antiemetic in early pregnancy. **Altern Ther Health Med**, v. 8, n. 5, p. 89-91, Sep-Oct 2002.

KOSINSKI, M. et al. A six-item short-form survey for measuring headache impact: the HIT-6. **Qual Life Res**, v. 12, n. 8, p. 963-74, Dec 2003.

LI, F. et al. In vitro antioxidant and anti-inflammatory activities of 1-dehydro-[6]-gingerdione, 6-shogaol, 6-dehydroshogaol and hexahydrocurcumin. **Food Chem**, v. 135, n. 2, p. 332-7, Nov 15 2012.

LIPTON, R. B. et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. **Neurology**, v. 68, n. 5, p. 343-9, Jan 30 2007.

LIPTON, R. B. et al. Migraine, quality of life, and depression: a population-based case-control study. **Neurology**, v. 55, n. 5, p. 629-35, Sep 12 2000.

MAGHBOOLI, M. et al. Comparison between the efficacy of ginger and sumatriptan in the ablative treatment of the common migraine. **Phytother Res**, v. 28, n. 3, p. 412-5, Mar 2014.

MARTINS, L. B. et al. Double-blind placebo-controlled randomized clinical trial of ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) addition in migraine acute treatment. **Cephalalgia**, p. 333102418776016, Jan 1 2018.

MARX, W. et al. Ginger-Mechanism of action in chemotherapy-induced nausea and vomiting: A review. **Crit Rev Food Sci Nutr**, v. 57, n. 1, p. 141-146, Jan 2 2017.

MERIKANGAS, K. R.; STEVENS, D. E. Comorbidity of migraine and psychiatric disorders. **Neurol Clin**, v. 15, n. 1, p. 115-23, Feb 1997.

MINEN, M. T. et al. Migraine and its psychiatric comorbidities. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 87, n. 7, p. 741-9, Jul 2016.

MUSTAFA, T.; SRIVASTAVA, K. C. Ginger (*Zingiber officinale*) in migraine headache. **J Ethnopharmacol**, v. 29, n. 3, p. 267-73, Jul 1990.

OZGOLI, G.; GOLI, M.; MOATTAR, F. Comparison of effects of ginger, mefenamic acid, and ibuprofen on pain in women with primary dysmenorrhea. **J Altern Complement Med**, v. 15, n. 2, p. 129-32, Feb 2009.

PETERLIN, B. L. et al. Ictal adiponectin levels in episodic migraineurs: a randomized pilot trial. **Headache**, v. 53, n. 3, p. 474-90, Mar 2013.

RAHNAMA, P. et al. Effect of Zingiber officinale R. rhizomes (ginger) on pain relief in primary dysmenorrhea: a placebo randomized trial. **BMC Complement Altern Med**, v. 12, p. 92, Jul 10 2012.

RAMACHANDRAN, R. Neurogenic inflammation and its role in migraine. **Semin Immunopathol**, v. 40, n. 3, p. 301-314, May 2018.

RAMADAN, N. M. et al. Evidence-based guidelines for migraine headache in the primary care setting: pharmacological management for prevention of migraine. **US Headache Consortium**, 2000.

SENG, E. K. et al. Improving medication adherence in migraine treatment. **Curr Pain Headache Rep**, v. 19, n. 6, p. 24, Jun 2015.

SHEN, C. L.; HONG, K. J.; KIM, S. W. Comparative effects of ginger root (Zingiber officinale Rosc.) on the production of inflammatory mediators in normal and osteoarthrotic sow chondrocytes. **J Med Food**, v. 8, n. 2, p. 149-53, Summer 2005.

SHIM, S. et al. Protection by [6]-shogaol against lipopolysaccharide-induced toxicity in murine astrocytes is related to production of brain-derived neurotrophic factor. **Food Chem Toxicol**, v. 50, n. 3-4, p. 597-602, Mar 2012.

SPECIALI, J. G.; PERES, M.; BIGAL, M. E. Migraine treatment and placebo effect. **Expert Rev Neurother**, v. 10, n. 3, p. 413-9, Mar 2010.

SRIVASTAVA, K. C.; MUSTAFA, T. Ginger (Zingiber officinale) and rheumatic disorders. **Med Hypotheses**, v. 29, n. 1, p. 25-8, May 1989.

STOVNER, L. J. et al. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **Lancet Neurol**. 17: 954-976 p. 2018.

SUN-EDELSTEIN, C.; MAUSKOP, A. Alternative headache treatments: nutraceuticals, behavioral and physical treatments. **Headache**, v. 51, n. 3, p. 469-83, Mar 2011.

TEIXEIRA, A. L. et al. Psychiatric comorbidities of chronic migraine in community and tertiary care clinic samples. **J Headache Pain**, v. 13, n. 7, p. 551-5, Oct 2012.

TFELT-HANSEN, P. et al. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: third edition. A guide for investigators. **Cephalalgia**, v. 32, n. 1, p. 6-38, Jan 2012.

THOMSON, M. et al. The use of ginger (Zingiber officinale Rosc.) as a potential anti-inflammatory and antithrombotic agent. **Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids**, v. 67, n. 6, p. 475-8, Dec 2002.

WIGLER, I. et al. The effects of Zintona EC (a ginger extract) on symptomatic gonarthrosis. **Osteoarthritis Cartilage**, v. 11, n. 11, p. 783-9, Nov 2003.

ZICK, S. M. et al. Pharmacokinetics of 6-gingerol, 8-gingerol, 10-gingerol, and 6-shogaol and conjugate metabolites in healthy human subjects. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 17, n. 8, p. 1930-6, Aug 2008.

## **6. CONCLUSÃO FINAL**

Considerando o caráter multifatorial da etiologia da migrânea, este trabalho fornece dados que demonstram a possível influência da qualidade da dieta e do consumo de magnésio como fatores exógenos envolvidos do desenvolvimento da doença; e alterações na concentração sérica de adiponectina como fator endógeno envolvido tanto no desenvolvimento quanto na resposta ao tratamento profilático da migrânea. Ademais, a concentração sérica de BDNF pode estar relacionada ao desenvolvimento de migrânea com aura.

No contexto do tratamento profilático, a gravidade da migrânea e sintomas ansiosos devem ser considerados e os dados do presente estudo mostram que o gengibre apresenta benefícios similares ao placebo na prevenção de crises.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASSARZADEGAN, F. et al. Serum concentration of magnesium as an independent risk factor in migraine attacks: a matched case-control study and review of the literature. **Int Clin Psychopharmacol.**, v. 31, n. 5, p. 287-92, 2016.

BERNECKER, C. et al. GLP-2 and leptin are associated with hyperinsulinemia in non-obese female migraineurs. **Cephalalgia**, v. 30, n. 11, p. 1366-74, Nov 2010.

BIGAL, M. E.; LIBERMAN, J. N.; LIPTON, R. B. Obesity and migraine: a population study. **Neurology**, v. 66, n. 4, p. 545-50, Feb 28 2006.

BIGAL, M. E.; LIPTON, R. B. The epidemiology, burden, and comorbidities of migraine. **Neurol Clin**, v. 27, n. 2, p. 321-34, May 2009.

BLOUDEK, L. M. et al. Cost of healthcare for patients with migraine in five European countries: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). **J Headache Pain**, v. 13, n. 5, p. 361-78, Jul 2012.

BODE, A. M.; DONG, Z. The Amazing and Mighty Ginger. 2011.

BOND, D. S. et al. Migraine and obesity: epidemiology, possible mechanisms and the potential role of weight loss treatment. **Obes Rev**, v. 12, n. 5, p. e362-71, May 2011.

BONE, M. E. et al. Ginger root--a new antiemetic. The effect of ginger root on postoperative nausea and vomiting after major gynaecological surgery. **Anaesthesia**, v. 45, n. 8, p. 669-71, Aug 1990.

BOYD, J. G.; GORDON, T. Neurotrophic factors and their receptors in axonal regeneration and functional recovery after peripheral nerve injury. **Mol Neurobiol**, v. 27, n. 3, p. 277-324, Jun 2003.

BURSTEIN, R.; JAKUBOWSKI, M.; RAUCH, S. D. The science of migraine. **J Vestib Res**, v. 21, n. 6, p. 305-14, 2011.

BURSTEIN, R.; NOSEDA, R.; BORSOOK, D. Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. **J Neurosci**, v. 35, n. 17, p. 6619-29, Apr 29 2015.

CHAI, N. C. et al. Obesity and headache: Part II--potential mechanism and treatment considerations. **Headache**, v. 54, n. 3, p. 459-71, Mar 2014.

CHAO, M. V. Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many signalling pathways. **Nat Rev Neurosci**, v. 4, n. 4, p. 299-309, Apr 2003.

CHRUBASIK, S.; PITTLER, M. H.; ROUFOGALIS, B. D. Zingiberis rhizoma: a comprehensive review on the ginger effect and efficacy profiles. **Phytotherapy**, v. 12, n. 9, p. 684-701, Sep 2005.



COSTA, A. B. P. et al. Nutritional intervention may improve migraine severity: a pilot study. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, 2019.

DEDOV, V. N. et al. Gingerols: a novel class of vanilloid receptor (VR1) agonists. **Br J Pharmacol**, v. 137, n. 6, p. 793-8, Nov 2002.

DEISTER, C.; SCHMIDT, C. E. Optimizing neurotrophic factor combinations for neurite outgrowth. **J Neural Eng**, v. 3, n. 2, p. 172-9, Jun 2006.

DHILLON, K. S.; SINGH, J.; LYALL, J. S. A new horizon into the pathobiology, etiology and treatment of migraine. **Med Hypotheses**, v. 77, n. 1, p. 147-51, Jul 2011.

DOMINGUES, R. B. et al. Correlation between migraine subtypes and depression. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 66, n. 3A, p. 485-7, Sep 2008.

DUARTE, H. et al. Increased serum levels of adiponectin in migraine. **J Neurol Sci**, v. 342, n. 1-2, p. 186-8, Jul 15 2014.

ESTEMALIK, E.; TEPPER, S. Preventive treatment in migraine and the new US guidelines. **Neuropsychiatr Dis Treat**, v. 9, p. 709-20, 2013.

EVANS, E. W. et al. Dietary intake patterns and diet quality in a nationally representative sample of women with and without severe headache or migraine. **Headache**, v. 55, n. 4, p. 550-61, Apr 2015.

FIDAN, I. et al. The importance of cytokines, chemokines and nitric oxide in pathophysiology of migraine. **J Neuroimmunol**, v. 171, n. 1-2, p. 184-8, Feb 2006.

FISCHER-RASMUSSEN, W. et al. Ginger treatment of hyperemesis gravidarum. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, v. 38, n. 1, p. 19-24, Jan 4 1991.

GAUL, C. et al. Use of complementary and alternative medicine in patients suffering from primary headache disorders. **Cephalalgia**, v. 29, n. 10, p. 1069-78, Oct 2009.

GRZANNA, R.; LINDMARK, L.; FRONDOZA, C. G. Ginger--an herbal medicinal product with broad anti-inflammatory actions. **J Med Food**, v. 8, n. 2, p. 125-32, Summer 2005.

GULDIKEN, B. et al. Low leptin levels in migraine: a case control study. **Headache**, v. 48, n. 7, p. 1103-7, Jul 2008.

GURSOY, A. E.; ERTAS, M. Prophylactic Treatment of Migraine. **Noro Psikiyatrs Ars**, v. 50, n. Suppl 1, p. S30-S35, Aug 2013.

HA, S. K. et al. 6-Shogaol, a ginger product, modulates neuroinflammation: a new approach to neuroprotection. **Neuropharmacology**, v. 63, n. 2, p. 211-23, Aug 2012.

HABIB, S. H. et al. Ginger extract (*Zingiber officinale*) has anti-cancer and anti-inflammatory effects on ethionine-induced hepatoma rats. **Clinics (Sao Paulo)**, v. 63, n. 6, p. 807-13, Dec 2008.

HECKMAN, B. D.; ELLIS, G. Preventive medication adherence in African American and Caucasian headache patients. **Headache**, v. 51, n. 4, p. 520-32, Apr 2011.

HEPP, Z.; BLOUDEK, L. M.; VARON, S. F. Systematic review of migraine prophylaxis adherence and persistence. **J Manag Care Pharm**, v. 20, n. 1, p. 22-33, Jan 2014.

HU, X. H. et al. Burden of migraine in the United States: disability and economic costs. **Arch Intern Med**, v. 159, n. 8, p. 813-8, Apr 26 1999.

IHS, I. H. S. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. **Cephalalgia**, v. 24 Suppl 1, p. 9-160, 2004.

JOHNSON, E. S. et al. Efficacy of feverfew as prophylactic treatment of migraine. **Br Med J (Clin Res Ed)**, v. 291, n. 6495, p. 569-73, Aug 31 1985.

JOLAD, S. D. et al. Fresh organically grown ginger (*Zingiber officinale*): composition and effects on LPS-induced PGE2 production. **Phytochemistry**, v. 65, n. 13, p. 1937-54, Jul 2004.

KEATING, A.; CHEZ, R. A. Ginger syrup as an antiemetic in early pregnancy. **Altern Ther Health Med**, v. 8, n. 5, p. 89-91, Sep-Oct 2002.

KIUCHI, F. et al. Inhibition of prostaglandin and leukotriene biosynthesis by gingerols and diarylheptanoids. **Chem Pharm Bull (Tokyo)**, v. 40, n. 2, p. 387-91, Feb 1992.

LI, F. et al. In vitro antioxidant and anti-inflammatory activities of 1-dehydro-[6]-gingerdione, 6-shogaol, 6-dehydroshogaol and hexahydrocurcumin. **Food Chem**, v. 135, n. 2, p. 332-7, Nov 15 2012.

LIPTON, R. B. et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. **Neurology**, v. 68, n. 5, p. 343-9, Jan 30 2007.

LIPTON, R. B. et al. *Petasites hybridus* root (butterbur) is an effective preventive treatment for migraine. **Neurology**, v. 63, n. 12, p. 2240-4, Dec 28 2004.

LIPTON, R. B. et al. Why headache treatment fails. **Neurology**, v. 60, n. 7, p. 1064-70, Apr 08 2003.

LIPTON, R. B. et al. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. **Headache**, v. 41, n. 7, p. 646-57, Jul-Aug 2001.

LONGONI, M.; FERRARESE, C. Inflammation and excitotoxicity: role in migraine pathogenesis. **Neurol Sci**, v. 27 Suppl 2, p. S107-10, May 2006.

MAGHBOOLI, M. et al. Comparison between the efficacy of ginger and sumatriptan in the ablative treatment of the common migraine. **Phytother Res**, v. 28, n. 3, p. 412-5, Mar 2014.

MAGIS, D. et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial of thioctic acid in migraine prophylaxis. **Headache**, v. 47, n. 1, p. 52-7, Jan 2007.

MALHOTRA, R. Understanding migraine: Potential role of neurogenic inflammation. **Ann Indian Acad Neurol**, v. 19, n. 2, p. 175-82, Apr-Jun 2016.

MARKOWITZ, S.; SAITO, K.; MOSKOWITZ, M. A. Neurogenically mediated leakage of plasma protein occurs from blood vessels in dura mater but not brain. **J Neurosci**, v. 7, n. 12, p. 4129-36, Dec 1987.

MARTINS, L.; TEIXEIRA, A.; FERREIRA, A. Cefaleia e Nutrição. In: TEIXEIRA, A. e GOMEZ, R. (Ed.). **Cefaleias na prática clínica**. Belo Horizonte Folium, 2017.

MARTINS, L. B. et al. Migrânea e os fatores alimentares desencadeantes. **Headache Medicine**, v. 4, 2013.

MARTINS, L. B. et al. Migraine is associated with altered levels of neurotrophins. **Neurosci Lett**, v. 587, p. 6-10, Feb 5 2015.

MARTINS, L. B. et al. Double-blind placebo-controlled randomized clinical trial of ginger ( *Zingiber officinale* Rosc.) addition in migraine acute treatment. **Cephalalgia**, v. 39, n. 1, p. 68-76, Jan 2019.

MARTINS, L. B.; TEIXEIRA, A. L.; DOMINGUES, R. B. Neurotrophins and Migraine. **Vitam Horm**, v. 104, p. 459-473, 2017.

MARX, W. et al. Ginger-Mechanism of action in chemotherapy-induced nausea and vomiting: A review. **Crit Rev Food Sci Nutr**, v. 57, n. 1, p. 141-146, Jan 02 2017.

MERIKANGAS, K. R.; STEVENS, D. E. Comorbidity of migraine and psychiatric disorders. **Neurol Clin**, v. 15, n. 1, p. 115-23, Feb 1997.

MODI, S.; LOWDER, D. M. Medications for migraine prophylaxis. **Am Fam Physician**, v. 73, n. 1, p. 72-8, Jan 01 2006.

MOSKOWITZ, M. A. The neurobiology of vascular head pain. **Ann Neurol**, v. 16, n. 2, p. 157-68, Aug 1984.

MOSKOWITZ, M. A. Pathophysiology of headache--past and present. **Headache**, v. 47 Suppl 1, p. S58-63, Apr 2007.

MUSTAFA, T.; SRIVASTAVA, K. C. Ginger (*Zingiber officinale*) in migraine headache. **J Ethnopharmacol**, v. 29, n. 3, p. 267-73, Jul 1990.

NAZARI, F.; EGHBALI, M. Migraine and its relationship with dietary habits in women. **Iran J Nurs Midwifery Res**, v. 17, n. 2 Suppl 1, p. S65-71, Feb 2012.

NOSEDA, R.; BURSTEIN, R. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. **Pain**, v. 154 Suppl 1, p. S44-53, Dec 2013.

PANAHI, Y. et al. Effect of ginger on acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting: a pilot, randomized, open-label clinical trial. **Integr Cancer Ther**, v. 11, n. 3, p. 204-11, Sep 2012.

PEIKERT, A.; WILIMZIG, C.; KOHNE-VOLLAND, R. Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multi-center, placebo-controlled and double-blind randomized study. **Cephalalgia**, v. 16, n. 4, p. 257-63, Jun 1996.

PERINI, F. et al. Plasma cytokine levels in migraineurs and controls. **Headache**, v. 45, n. 7, p. 926-31, Jul-Aug 2005.

PETERLIN, B. L.; CALHOUN, A. H.; BALZAC, F. Men, women, and migraine: the role of sex, hormones, obesity, and PTSD. **J Fam Pract**, v. 61, n. 4 Suppl, p. S7-11, Apr 2012.

PETERLIN, B. L. et al. Ictal adiponectin levels in episodic migraineurs: a randomized pilot trial. **Headache**, v. 53, n. 3, p. 474-90, Mar 2013.

PETHO, G.; DEROW, A.; REEH, P. W. Bradykinin-induced nociceptor sensitization to heat is mediated by cyclooxygenase products in isolated rat skin. **Eur J Neurosci**, v. 14, n. 2, p. 210-8, Jul 2001.

PILLAI, A. K. et al. Anti-emetic effect of ginger powder versus placebo as an add-on therapy in children and young adults receiving high emetogenic chemotherapy. **Pediatr Blood Cancer**, v. 56, n. 2, p. 234-8, Feb 2011.

PISANU, C. et al. High leptin levels are associated with migraine with aura. **Cephalalgia**, v. 37, n. 5, p. 435-441, Apr 2017.

PONGROJPAW, D.; CHIAMCHANYA, C. The efficacy of ginger in prevention of post-operative nausea and vomiting after outpatient gynecological laparoscopy. **J Med Assoc Thai**, v. 86, n. 3, p. 244-50, Mar 2003.

QUEIROZ, L. P. et al. A nationwide population-based study of migraine in Brazil. **Cephalalgia**, v. 29, n. 6, p. 642-9, Jun 2009.

RADDANT, A. C.; RUSSO, A. F. Calcitonin gene-related peptide in migraine: intersection of peripheral inflammation and central modulation. **Expert Rev Mol Med**, v. 13, p. e36, 2011.

RAHMANI, A. H.; SHABRMI, F. M.; ALY, S. M. Active ingredients of ginger as potential candidates in the prevention and treatment of diseases via modulation of biological activities. **Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol**, v. 6, n. 2, p. 125-36, 2014.

RAMADAN, N. M. et al. Evidence-based guidelines for migraine headache in the primary care setting: pharmacological management for prevention of migraine. **US Headache Consortium**, 2000.

ROZEN, T. D. et al. Open label trial of coenzyme Q10 as a migraine preventive. **Cephalalgia**, v. 22, n. 2, p. 137-41, Mar 2002.

SANDOR, P. S. et al. Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. **Neurology**, v. 64, n. 4, p. 713-5, Feb 22 2005.

SARCHIELLI, P. et al. Proinflammatory cytokines, adhesion molecules, and lymphocyte integrin expression in the internal jugular blood of migraine patients without aura assessed ictally. **Headache**, v. 46, n. 2, p. 200-7, Feb 2006.

SCHER, A. I.; LIPTON, R. B.; STEWART, W. Risk factors for chronic daily headache. **Curr Pain Headache Rep**, v. 6, n. 6, p. 486-91, Dec 2002.

SCHOENEN, J.; JACQUY, J.; LENAERTS, M. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. A randomized controlled trial. **Neurology**, v. 50, n. 2, p. 466-70, Feb 1998.

SEMWAL, R. B. et al. Gingerols and shogaols: Important nutraceutical principles from ginger. **Phytochemistry**, v. 117, p. 554-68, Sep 2015.

SENG, E. K. et al. Improving medication adherence in migraine treatment. **Curr Pain Headache Rep**, v. 19, n. 6, p. 24, Jun 2015.

SHEN, C. L.; HONG, K. J.; KIM, S. W. Comparative effects of ginger root (*Zingiber officinale* Rosc.) on the production of inflammatory mediators in normal and osteoarthrotic sow chondrocytes. **J Med Food**, v. 8, n. 2, p. 149-53, Summer 2005.

SILBERSTEIN, S. D. Migraine. **Lancet**, v. 363, n. 9406, p. 381-91, Jan 31 2004.

SILVA, M. L. **Concentração Sanguínea de Minerais e Associação com o Consumo Alimentar em Mulheres com Migrânea**. 2019. (Mestrado). Pós-Graduação em Nutrição e Saúde da Escola de Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

SUN-EDELSTEIN, C.; MAUSKOP, A. Alternative headache treatments: nutraceuticals, behavioral and physical treatments. **Headache**, v. 51, n. 3, p. 469-83, Mar 2011.

THOMSON, M. et al. The use of ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) as a potential anti-inflammatory and antithrombotic agent. **Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids**, v. 67, n. 6, p. 475-8, Dec 2002.

THOMSON, M.; CORBIN, R.; LEUNG, L. Effects of ginger for nausea and vomiting in early pregnancy: a meta-analysis. **J Am Board Fam Med**, v. 27, n. 1, p. 115-22, Jan-Feb 2014.

UZAR, E. et al. Serum cytokine and pro-brain natriuretic peptide (BNP) levels in patients with migraine. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, v. 15, n. 10, p. 1111-6, Oct 2011.

VECCHIA, D.; PIETROBON, D. Migraine: a disorder of brain excitatory-inhibitory balance? **Trends Neurosci**, v. 35, n. 8, p. 507-20, Aug 2012.

VOS, T. et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. **Lancet**, v. 380, n. 9859, p. 2163-96, Dec 15 2012.

VUTYAVANICH, T.; KRAISARIN, T.; RUANGSRI, R. Ginger for nausea and vomiting in pregnancy: randomized, double-masked, placebo-controlled trial. **Obstet Gynecol**, v. 97, n. 4, p. 577-82, Apr 2001.

WAEBER, C.; MOSKOWITZ, M. A. Migraine as an inflammatory disorder. **Neurology**, v. 64, n. 10 Suppl 2, p. S9-15, May 24 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Atlas of headache disorders and resources in the world 2011**. Geneva: World Health Organisation, 2011. 69 p. ISBN 9789241564212  
9241564210.

## APÊNDICES

### APÊNDICE A - Cefaleias e Nutrição

#### Capítulo de livro – referência da publicação:

Martins, L.B.; Teixeira Junior, A. L. ; Ferreira, A. V. M. Cefaleia e nutrição. In: Antonio Lucio Teixeira; Rodrigo Santiago Gomez.. (Org.). Cefaleias na prática clínica. 1ed.Belo Horizonte: Folium, 2017, v. , p. 161-169.

#### Introdução

Desde o século passado é crescente o número de estudos que apontam a participação de fatores nutricionais incluindo alimentos, hábitos alimentares e estilo de vida no desenvolvimento e agravamento de cefaleias, especialmente em pacientes que apresentam enxaqueca (ou migrânea) [1]. Crises de cefaleia podem ser desencadeadas por fatores endógenos (sexo, idade, variações hormonais) ou exógenos (alterações no sono, humor, alimentação, trauma craniano) [2].

Modificações no estilo de vida são capazes de diminuir a intensidade e frequência de crises, o que confirma a relação dos fatores ambientais com o desenvolvimento de cefaleia. Segundo e Mauskop (2009), mesmo que haja variedade de estratégias terapêuticas medicamentosas para a prevenção de cefaleias, a grande maioria dos pacientes não alcançará melhora significativa se não aderir a um novo estilo de vida que inclui prática de atividade física, bons hábitos de sono, controle do estresse e modificações dietéticas [3]

Uma parcela importante dos pacientes com enxaqueca referem alimentos como desencadeantes de crises, variando entre 12 e 60% da população em diferentes estudos [1]. Os alimentos gatilhos mais comuns para cefaleia incluem o chocolate, alimentos lácteos, frutas cítricas, café, adoçante e bebidas alcoólicas [4].

O mecanismo envolvido no desencadeamento de crises de cefaleia por fatores alimentares ainda não está claro na literatura. Mecanismos químicos e imunológicos são sugeridos, os quais envolvem a capacidade de componentes presentes nos alimentos de estimular a liberação de neurotransmissores ou ativar vias do sistema imune [4, 5].

Entretanto, a detecção de alimentos gatilhos para cefaleia é complexa, uma vez que, realizado por meio de estudos transversais, existe a limitação da subjetividade do relato do paciente, a difícil identificação de um fator isolado responsável pelo desenvolvimento de cefaleia e as variações individuais [6].

## 1. Mecanismos químicos

Mediadores químicos presentes nos alimentos são capazes de aumentar a produção de catecolaminas, óxido nítrico e agir em receptores histaminérgicos e glutamatérgicos, podendo ser gatilhos para desenvolvimento de cefaleia [4]. A tabela 1 mostra a lista de potenciais alimentos gatilhos para enxaqueca e o possível componente químico responsável pelo desenvolvimento de crises.

Tabela 1. Alimentos e desencadeantes químicos de cefaleia

Alimento	Desencadeante químico
Adoçantes artificiais	Aspartame
Alimentos gordurosos e fritos	Ácidos graxos
Alimentos congelados e industrializados	Glutamato monossódico
Café, chá, Refrigerante tipo cola	Cafeína e abstinência de cafeína
Chocolate	Feniletilamina, teobromina
Corantes e aditivos alimentares	Tartrazina, sulfitos
Frutas Cítricas	Amina Fenólica, Octopamina
Leite, iogurte e produtos lácteos	Proteínas alergênicas (caseína, etc)
Queijo	Tiramina
Salsicha, presunto, carnes curadas	Nitritos
Vinho, cerveja	Histamina, tiramina, sulfitos

Fonte: Adaptado de Millichap & Yee, 2003

Alterações centrais nas concentrações de neurotransmissores e neuromoduladores podem ativar o sistema trigeminal e promover a liberação de neuropeptídeos envolvidos na fisiopatologia da enxaqueca, como o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) e substância P [7]

### 1.1. Aminas Bioativas

Estudos realizados em meados da década de 1980 demonstraram que pacientes com enxaqueca apresentam níveis significativamente mais baixos da atividade plaquetária da enzima oxidase da monoamina (MAO) durante a crise [8] e da enzima fenol sulfotransferase fora da crise quando comparados com indivíduos controles saudáveis [9]. Essas enzimas são responsáveis pela inativação de aminas e a menor atividade delas pode ocasionar aumento nas concentrações séricas dessas moléculas, que, por sua vez, estimulam a produção de neurotransmissores e geram alterações vasculares [9]. Exemplos de aminas bioativas presentes em alimentos são: tiramina (presente em queijos curados e no vinho), fenilalanina (presente em adoçantes a base



de aspartame e refrigerantes), feniletilamina (presente no chocolate) e a octopamina (presente em frutas cítricas) [10].

A tiramina é metabolizada pela enzima MAO no intestino e no fígado e exerce ação vasoconstritora provavelmente por meio do estímulo à produção do neurotransmissor norepinefrina [4]. O consumo de queijos curados e vinho são frequentemente relatados como gatilhos para crises de enxaqueca, uma vez que, a alta concentração de tiramina nesse alimento, associada à possível diminuição da atividade de MAO em pacientes com enxaqueca, propicia sua ação vasoativa. A associação entre a ingestão de alimentos ricos em tiramina e o desenvolvimento de cefaleia é facilmente observada em situações de uso de medicamentos inibidores de MAO [4].

A feniletilamina presente no chocolate também é metabolizada pela MAO e apresenta ação vasoativa. Entretanto, o chocolate possui outros componentes que são potenciais gatilhos para cefaleia, pois esses também alteraram o fluxo sanguíneo cerebral e estimulam a liberação de norepinefrina por terminações nervosas simpáticas, como metilxantinas (teobromina e a cafeína) e compostos fenólicos (catequinas) [4].

A amina bioativa responsável por alterações neurológicas e comportamentais observadas após o consumo de aspartame é a fenilalanina, produzida no metabolismo desse edulcorante. A fenilalanina altera a produção de neurotransmissores por competir com outros aminoácidos essenciais pelo mesmo transporte ativo para o cérebro [10] e, portanto, pode ser capaz de desencadear cefaleia.

A octopamina, presente em frutas cítricas é sintetizada a partir da tirosina e possui ação neuromoduladora [6]. Alterações nas concentrações centrais dessa amina podem contribuir para a ativação de neurônios trigeminais e desencadear crises de enxaqueca [6].

Apesar de as aminas bioativas agirem em mecanismos que são potenciais gatilhos de cefaleias, uma revisão dos ensaios clínicos realizados com indivíduos susceptíveis ao desenvolvimento sintomas após o consumo de aminas não demonstrou relação entre a ingestão oral de tiramina e aparecimento de sintoma de cefaleia, sugerindo que mais estudos nesse contexto são necessários [11].

## 1.2. Nitritos e Glutamato Monossódico (MSG)

Nitritos e MSG são componentes presentes em alimentos industrializados capazes de desencadear crises de cefaleia.

Os nitritos são formados na boca e no intestino por meio da conversão de moléculas de nitrato presentes em alimentos curados e processados (salsicha, presunto e bacon) e também em alguns em vegetais (beterraba, aipo, rabanete e espinafre) [4]. O mecanismo de ação pelo qual os nitritos desencadeiam cefaleia é provavelmente pelo aumento na síntese de óxido nítrico, uma molécula com reconhecida ação vasodilatadora [3]. A dilatação vascular pode levar a ativação de terminações de neurônios trigeminais que inervam a parede de vasos e desencadear crises de enxaqueca [7]. Entretanto, poucos são os estudos que procuraram relacionar o consumo de fontes alimentares de nitrato como desencadeante de cefaleia.

O MSG é um sal sódico de ácido glutâmico empregado na indústria alimentar como realçador de sabor por produz um sabor único conhecido como umami [10]. Grande variedade de alimentos possuem MSG como molhos japoneses, sopas enlatadas, produtos congelados e molhos de salada [4]. Depois de ingerido o MSG dá origem ao neurotransmissor excitatório glutamato responsável pela sensibilização central na fisiopatologia da cefaleia [10].

### 1.3. Cafeína

A cafeína é considerada a substância psicoestimulante mais consumida em todo o mundo, por isso, seus efeitos metabólicos são de grande interesse [10]. A ação central da cafeína inclui vasoconstrição e estímulo à liberação de neurotransmissores excitatórios, entretanto, seu efeito clínico é dependente da dose consumida [10, 12]. O consumo esporádico de cafeína possui efeito analgésico, atravessa rapidamente a barreira hematoencefálica e contribui com a absorção de medicamentos analgésicos. Doses de 50 a 300mg produz sensação de alerta e aumenta a concentração. No entanto, o consumo regular de doses superiores a 300mg tem associação com sintomas de cefaleia, agitação, insônia e irritabilidade [10].

A síndrome de abstinência ocasionada pela interrupção no consumo de cafeína em indivíduos que fazem uso de pelo menos 100 a 200mg da substância é mais relacionada com o desenvolvimento de crises de cefaleia do que a própria presença da cafeína. Considerando o valor padrão 85mg de cafeína em 150 ml de café torrado e moído [13], o consumo de aproximadamente quatro xícaras de café por dia já torna o indivíduo susceptível a desenvolver sintomas após a retirada da substância. Os sintomas de abstinência geralmente aparecem 12 a 24 horas após a retirada abrupta da cafeína atinge pico no primeiro ou segundo dia, podendo perdurar de dois a nove dias [10].

## 2. Mecanismos Imunológicos: Alergias Alimentares

O envolvimento de alergias alimentares com a fisiopatologia da enxaqueca foi proposto da década de 1930 e ainda é abordado em estudos recentes [5, 14, 15]. A sensibilidade a alimentos que possuem componentes que podem desencadear alergias alimentares por pacientes com enxaqueca sugere o envolvimento de mecanismos imunológicos no desenvolvimento da doença. Diante disso, dietas de eliminação de alimentos alergênicos são propostas como tratamento para a doença e essa estratégia se destaca por considerar características individuais [5].

As alergias alimentares são reações a determinado alimento desencadeadas por células imunes podendo ser mediada ou não pela imunoglobulina E (IgE) [16, 17].

### 2.1. Alergia Alimentar mediada por IgE

A alergia alimentar mediadas por IgE produzem reações imediatas e é conhecida como alergia alimentar clássica ou do tipo I. Frutos do mar e oleaginosas como amendoim são alimentos frequentemente envolvidos em reações alérgicas mediadas por IgE. Essa reação ocorre por meio da produção de IgE específica a determinado antígeno alimentar que se liga a receptores presentes na membrada de mastócitos e basófilos após a primeira exposição ao alimento. Quando a proteína alergênica é de novo absorvida no intestino, se conjuga com IgE específica gerando degranulação de mastócitos e basófilos e liberação de mediadores inflamatórios como prostaglandinas, leucotrienos, citocinas e histamina. A reação alérgica ocorre imediatamente após o consumo desencadeado por processos de vasodilatação, contração de musculo liso e secreção de muco [16]. No estudo de Masfield e colaboradores (1985) foi realizado teste cutâneo para identificação de antígenos alimentares mediados por IgE em 43 indivíduos com enxaqueca recorrente. Os participantes foram submetidos à dieta de eliminação e sete deles realizaram desafios duplos-cego, no qual foi medida concentração de histamina sérica. Dos 16 participantes que apresentaram teste positivo para IgE específica, 11 apresentaram redução na frequência de crises de enxaqueca com dieta de eliminação. Entre os 27 indivíduos que apresentaram teste negativo para IgE específica, apenas dois tiveram melhora superior a 66% na frequência de crises. Cinco dos sete indivíduos que participaram do desafio duplo-cego responderam ao teste e nenhum respondeu ao placebo. Ademais, em três indivíduos houve aumento das concentrações séricas de histamina durante o teste. Os autores sugeriram que a avaliação de alergias

alimentares mediadas por IgE específica pode ser útil no tratamento da enxaqueca [15].

## 2.2. Alergias Alimentares mediadas por IgG

As alergias alimentares mediadas por IgG são tardias e o mecanismo de ação envolvido ainda não foi completamente elucidado na literatura, entretanto, sugere-se o envolvimento de vias inflamatórias com aumento na produção de citocinas [14]. Alpay e colaboradores (2010) realizaram ensaio clínico, duplo-cego e randomizado composto por duas fases de modificações dietéticas: A primeira foi denominada fase de eliminação de antígenos alimentares e a segunda fase de provocação, com intervalo de duas semanas entre elas. Os antígenos alimentares contra anticorpo IgG para 266 alimentos foram detectados por meio da técnica de ELISA em 30 pacientes com enxaqueca. Durante a fase de eliminação, os autores observaram diminuição significativa dos dias com enxaqueca (de  $10,5 \pm 4,4$  para  $7,5 \pm 3,7$ ;  $P < 0,001$ ) e do número de crises (de  $9,0 \pm 4,4$  para  $6,2 \pm 3,8$ ;  $P < 0,001$ ). Os alimentos que apresentaram reação positiva para IgG em mais de 50% da amostra foram: temperos (90%), sementes (80%), frutos do mar (80%), amido (73,3%), aditivos alimentares (70%), vegetais (70%), queijo (66,6%), frutas (66,6%) e produtos açucarados (66,6%) [5]. Em concordância, Aydinlar e colaboradores (2013) realizaram ensaio clínico com delineamento experimental similar ao descrito anteriormente em pacientes com enxaqueca e síndrome do intestino irritável. Os autores observaram redução significativa no número de crises (de  $4,8 \pm 2,1$  para  $2,7 \pm 2,0$ ;  $P < 0,001$ ), na duração máxima ( $2,6 \pm 0,6$  para  $1,4 \pm 1,1$  dias;  $P < 0,001$ ) e média ( $1,8 \pm 0,5$  para  $1,1 \pm 0,8$  dias;  $P < 0,01$ ) das crises, na severidade das crises (escala analógica visual  $8,5 \pm 1,4$  para  $6,6 \pm 3,3$ ;  $P < 0,001$ ), e no número de crises com uso de medicação para o tratamento agudo ( $4,0 \pm 1,5$  para  $1,9 \pm 1,8$ ;  $P < 0,001$ ). Os alimentos que mais apresentaram reação positiva para anticorpo IgG foram: sementes (86%), grãos com glúten (76%), temperos (71%), frutas (71%), vegetais (71%) e frutos do mar (57%) [14].

## 3. Conclusão

Alterações nos hábitos alimentares são indicadas como estratégia terapêutica no tratamento de indivíduos com cefaleia, entretanto, fatores alimentares e nutricionais são frequentemente negligenciados a favor da terapia farmacológica preventiva. Apesar da dificuldade de identificação de alimentos gatilhos para cefaleia, estratégias nutricionais se mostram eficazes tanto na prevenção de crises quanto no tratamento da

doença e, portanto, devem ser consideradas. É importante ressaltar que a intervenção nutricional em pacientes com cefaleia não deve limitar na retirada de alimentos gatilhos. Estudo realizado por nosso grupo de pesquisa mostrou que intervenção nutricional pautada na entrega de plano alimentar e orientações nutricionais individualizadas contribuíram para redução do impacto gerado pela cefaleia e de sintomas depressivos em pacientes com diagnóstico de enxaqueca após 90 dias [18]. Portanto, a introdução de hábitos alimentares saudáveis pode contribuir para a redução na frequência de crises sendo capaz, inclusive, de melhorar comorbidades associadas à cefaleia, como a obesidade e depressão.

#### Controvérsias

A identificação de alimentos gatilhos para cefaleia é realizada, na grande maioria das vezes, por meio de auto-relato dos pacientes, sendo que nem sempre há explicação clara dos mecanismos que levam ao desenvolvimento da crise por esses fatores. Portanto, os conhecimentos acerca de alimentos desencadeantes de enxaqueca devem ser interpretados de forma individual. Alguns pacientes com cefaleias podem não apresentar benefícios com a retirada de alimentos tipicamente gatilhos, entretanto, se beneficiam da eliminação de outros não comuns. Uma ferramenta útil para identificar gatilhos alimentares de maneira individual é o uso de diário da dor associado ao diário alimentar [10], que possibilita avaliar os alimentos que foram consumidos no período anterior à crise. Entretanto, não é claro na literatura quanto tempo após o consumo de determinado alimento a cefaleia pode ser desencadeada, sendo considerado tanto o período de 24 [3] como de 48 horas [19]. Outro fator que geralmente não é abordado nos estudos é a quantidade mínima do alimento que deve ser consumida para gerar crises, o que dificulta também a identificação do gatilho alimentar. Ademais, tendo em vista a diversidade de fatores não alimentares que podem desencadear enxaqueca, é interessante observarmos se a junção de mais de um gatilho para cefaleia é responsável pelo desenvolvimento da crise e procurarmos intervir de forma multidirecional, respeitando sempre a individualidade.

#### 4. Referencias Bibliográficas

1. MG Saracco, G Calabrese, M Cavallini, V Montano, B Rinaldi, W Valfre, et al. Relationship between primary headache and nutrition: a questionnaire about dietary habits of patients with headache. *Neurol Sci.* 2014 May;35 Suppl 1:159-61.
2. MD Ferrari, RR Klever, GM Terwindt, C Ayata, AM van den Maagdenberg. Migraine pathophysiology: lessons from mouse models and human genetics. *Lancet Neurol.* 2015 Jan;14(1):65-80.
3. C Sun-Edelstein, A Mauskop. Foods and supplements in the management of migraine headaches. *Clin J Pain.* 2009 Jun;25(5):446-52.

4. JG Millichap, MM Yee. The diet factor in pediatric and adolescent migraine. *Pediatr Neurol*. 2003 Jan;28(1):9-15.
5. K Alpay, M Ertas, EK Orhan, DK Ustay, C Lieners, B Baykan. Diet restriction in migraine, based on IgG against foods: a clinical double-blind, randomised, cross-over trial. *Cephalalgia*. 2010 Jul;30(7):829-37.
6. F Camboim Rockett, K Castro, V Rossoni de Oliveira, A da Silveira Perla, ML Fagundes Chaves, ID Schweigert Perry. Perceived migraine triggers: do dietary factors play a role? *Nutr Hosp*. 2012 Mar-Apr;27(2):483-9.
7. G D'Andrea, A D'Arrigo, M Dalle Carbonare, A Leon. Pathogenesis of migraine: role of neuromodulators. *Headache*. 2012 Jul-Aug;52(7):1155-63.
8. V Glover, M Sandler, E Grant, FC Rose, D Orton, M Wilkinson, et al. Transitory decrease in platelet monoamine-oxidase activity during migraine attacks. *Lancet*. 1977 Feb 19;1(8008):391-3.
9. J Littlewood, V Glover, M Sandler, R Petty, R Peatfield, FC Rose. Platelet phenolsulphotransferase deficiency in dietary migraine. *Lancet*. 1982 May 1;1(8279):983-6.
10. LB Martins, JFM Azevedo, DC de Lima, ABP Costa, AL Teixeira, DR Oliveira, et al. Migrânea e os fatores alimentares desencadeantes. *Headache Medicine*,. 2013;4(2):63 - 9.
11. SC Jansen, M van Dusseldorp, KC Bottema, AE Dubois. Intolerance to dietary biogenic amines: a review. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003 Sep;91(3):233-40; quiz 41-2, 96.
12. RE Shapiro. Caffeine and headaches. *Curr Pain Headache Rep*. 2008 Aug;12(4):311-5.
13. JJ Barone, HR Roberts. Caffeine consumption. *Food Chem Toxicol*. 1996 Jan;34(1):119-29.
14. EI Aydinlar, PY Dikmen, A Tiftikci, M Saruc, M Aksu, HG Gunsoy, et al. IgG-based elimination diet in migraine plus irritable bowel syndrome. *Headache*. 2013 Mar;53(3):514-25.
15. LE Mansfield, TR Vaughan, SF Waller, RW Haverly, S Ting. Food allergy and adult migraine: double-blind and mediator confirmation of an allergic etiology. *Ann Allergy*. 1985 Aug;55(2):126-9.
16. C Ortolani, EA Pastorello. Food allergies and food intolerances. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006;20(3):467-83.

17. V Paschoal, A Naves, A Fonseca. *Nutrição Clínica Funcional: dos princípios à prática clínica*. Primeira Edição ed. São Paulo: Valeria Paschoal Editora Ltda; 2007.
18. A COSTA. *Associação do consumo alimentar e composição corporal com a gravidade de migrânea, antes e após intervenção nutricional*. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2013.
19. FC Rockett, VR de Oliveira, K Castro, ML Chaves, S Perla Ada, ID Perry. Dietary aspects of migraine trigger factors. *Nutr Rev.* 2012 Jun;70(6):337-56.

## **APÊNDICE B - Neurotrophins and Migraine**

### **Capítulo de livro – referência da publicação:**

Martins, L.B.; Teixeira, A.L.; Domingues, R.B. Neurotrophins and Migraine. In: Vitamins and Hormones. 104ed.: Elsevier, 2017, v. , p. 459-473.

### **Abstract**

Neurotrophins (NTs) have been implicated in generation and modulation of nociceptive pathways. Change in NTs levels is associated with painful conditions and neurological diseases such as migraine. Currently, it is generally recognized that migraine headaches result from the activation and sensitization of trigeminal sensory afferent fibers leading to neuropeptides release such as calcitonin gene-related peptide (CGRP) and substance P (SP). This triggers an inflammatory cascade causing a neurogenic inflammation. The agents responsible for trigeminal activation and release of neuropeptides are still unclear. It is known that the transient receptor potential vanilloid receptor-1 (TRPV1) is an important mediator of CGRP and SP release. TRPV1 is closely associated with tyrosine receptors kinases (Trk), which are NTs receptors. NTs can act on TRPV1 increasing its sensitivity to painful stimuli, therefore predisposing to hyperalgesia. Up-regulation of ion channels and pain-receptors in dorsal root ganglion neurons may be alternative mechanisms by which NTs contribute to pain development. Only a few studies have been performed to investigate the role of NTs in migraine. These studies have reported changes in NTs levels in migraine patients either during the migraine attack or in free-headache periods.

Key-words: Migraine, NGF, BDNF, NT-3 and NT-4/5.



## 1. INTRODUCTION

Migraine is an incapacitating primary headache characterized by episodes of head pain lasting 4-72 hours with at least two of the following characteristics: unilateral location, pulsatile quality, moderate or severe pain intensity, and aggravation with routine physical activity. Migraine attacks are often accompanied by nausea, vomiting, phonophobia and/or photophobia, and can be preceded by transient focal neurological symptom called aura (IHS, 2004). Affective and cognitive symptoms, such as depression, irritability, attention deficits, transient amnesia and reduced ability to navigate in familiar environments can also affect migraine patients during attacks (Burstein, Nosedá, & Borsook, 2015). Episodic migraine was defined as headache less than 15 days per month. When headache occurs on 15 or more days per month for more than 3 months with migraine features on at least 8 days it is designated as chronic migraine (IHS, 2004).

The prevalence of migraine in United States is about 18% in women and 6% in men (Bigal & Lipton, 2009) and chronic migraine prevalence rate is 1.3 to 5.1% of world population (Natoli et al., 2010). The productivity losses caused by migraine leads to an estimated cost of 13 billion dollar per year to American employers (Bigal & Lipton, 2009).

Despite its high prevalence and significant socioeconomic burden, the pathophysiology of migraine is not fully understood. Several studies have implicated neurotrophins (NTs) in painful and neuropsychiatric disorders. For instance, changes in the levels of NTs have been reported in fibromyalgia (Haas, Portela, Bohmer, Oses, & Lara, 2010), Alzheimer's disease (Faria et al., 2014) and mood disorders (Barbosa et al., 2013; Grassi-Oliveira, Stein, Lopes, Teixeira, & Bauer, 2008).

The role of NTs in pain processing includes the up-regulation of neuropeptides, ion channels, vanilloid receptors, purinergic receptor of ATP (P2X3), and glutamate receptor in the dorsal root ganglion neurons (Allen & Dawbarn, 2006). Accordingly, it has been proposed that NTs are involved in headache development in migraine.

In this chapter, we review the current knowledge on the role played by NTs in nociceptive pathways, emphasizing its potential participation in migraine pathophysiology.

## 2. NEUROTROPHINS AND PAIN

The members of neurotrophin family - Nerve Growth Factor (NGF), Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF), Neurotrophin-3 (NT-3) and Neurotrophin-4/5 (NT-4/5) - have been implicated in the development and modulation of nociceptive pathways.

NTs act by binding to specific tyrosine receptors kinases (Trk). NGF binds preferentially to TrkA, BDNF and NT-4/5 bind to TrkB, and NT-3 binds to TrkC, while all NTs bind to p75 receptor with a low affinity (Chao, 2003). Several neuronal types, including sensory neurons, express Trks and respond to NTs stimulus (McMahon, Armanini, Ling, & Phillips, 1994; Merighi et al., 2008).

### 2.1. NGF

NGF has been associated with peripheral nociception, especially in inflammatory states. In experimental models, there is an increase of NGF and over-expression of TrkA after pain stimuli (Allen & Dawbarn, 2006). Furthermore, local or systemic administration of NGF causes hyperalgesia (Alleva, Aloe, Cirulli, De Acetis, & Padoa Schioppa, 1997). Beyond its role in acute pain, NGF also seems to act in chronic pain maintenance. Allodynia and peripheral hyperalgesia induced by NGF injection may persist for days (Lewin, Rueff, & Mendell, 1994; Svensson, Castrillon, & Cairns, 2008). Accordingly, blocking of NGF signaling has been proposed as an analgesic treatment of chronic pain states (Sarchielli & Gallai, 2004). Anti-NGF strategies have been developed and are currently being tested in clinical trials, such as RN624 (Tanezumab), a humanized anti-NGF monoclonal antibody (Mullard, 2015).

The involvement of NGF in nociception pathways was also evidenced in rare human genetic diseases defined by mutations in NGF or its receptor (TrkA) genes and characterized by decreased pain perception. In a rare autosomal-recessive disorder called "Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis" (CIPA), which is caused by different mutations in the human TrkA gene (NTRK1) located on chromosome 1 (1q21-q22), there is an hereditary sensory and autonomic neuropathy with severe pain insensitivity, leading to frequent injuries (Allen & Dawbarn, 2006). Einarsdottir et al (2004) observed that single nucleotide polymorphisms (rs2490334 and rs2275607) in the NGFB gene cause loss of deep pain perception in a large family from northern Sweden (Einarsdottir et al., 2004).

The following mechanisms were suggested to explain NGF participation in the development of pain: (i) increase in the expression of pain receptors such as vanilloid

receptors – including vanilloid receptor 1 (VR-1) and transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) – and P2X3; (ii) up-regulation of ion channels including calcium, potassium and specific sodium channels, such as tetrodotoxin (TTX)-sensitive and TTX-resistant sodium; (iii) up-regulation of neuropeptides and neuromodulators release, such as CGRP, SP and BDNF (Pezet & McMahon, 2006).

Briefly, NGF expression and release at sites of injury seem to be one the very first steps of inflammatory pain. This is followed by increase in neuropeptides release, up-regulation of ion channels and pain-associated receptors. The subsequent increase in BDNF expression in the dorsal horn of the spinal cord contributes to pain perception. Therefore, BDNF appears to act as a modulator of central pain (Allen & Dawbarn, 2006).

## 2.2. BDNF

BDNF is an important component of synaptic plasticity and survival of several neurons located in regions associated with behavior, mood and pain modulation, such as hippocampus, somatosensory cortex and dorsal root ganglion (Angelucci, Brene, & Mathe, 2005; Merighi, et al., 2008).

Neurodegenerative and psychiatric diseases, such as Alzheimer's disease, schizophrenia and depression are associated with impairment in BDNF or its receptor (TrkB) expression. For instance, there are decreased number of TrkB and BDNF-positive neurons in the CNS of individuals with schizophrenia and reduction of BDNF mRNA in hippocampus and cortex of patients with Alzheimer's disease (Adachi, Numakawa, Richards, Nakajima, & Kunugi, 2014). In experimental models, BDNF knockout mice exhibit reduction in hippocampus volume when compared with wild-type mice (Adachi, et al., 2014). Conversely, previous studies showed decrease in BDNF or TrkB levels in prefrontal cortex, hippocampus, amygdala, and serum in depressive patients (Adachi, et al., 2014). Together these studies reinforce the role played by BDNF in neuronal survival. The same occurs with sensory neurons as BDNF knockout mice lack 85% of neurons in vestibular ganglia, for example (Huang & Reichardt, 2001). BDNF and TrkB receptor are expressed in some sensory ganglia, including dorsal root ganglion, trigeminal, petrosal and geniculate ganglia.

BDNF is regarded as a pain modulator as it acts both in fast excitatory (glutamatergic) and inhibitory (GABAergic/glycinergic) signals. In experimental models, injection of high doses of BDNF had analgesic effects, while injection of low doses

induced pain (Merighi, et al., 2008). BDNF action in excitatory signals is potentially mediated by glutamate receptors, especially N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors. NMDA receptors are heteromeric ion channel complexes strongly recruited in nociceptive pathways. BDNF binding to TrkB receptor triggers phosphorylation pathways, such as mitogen-activated protein kinases (MAPK)/ extracellular signal-regulated kinases (ERK) and phospholipase C (PLC)/diacylglycerol/protein kinase C (PKC) cascades which phosphorylate NMDA increasing the open probability of this receptor (Merighi, et al., 2008). Conversely, BDNF appears to regulate both GABA and glycine release, acting also as a modulator of inhibitory synapses in the dorsal horn. The mechanisms involved in modulation of inhibitory transmission by BDNF seem to be more complex and need to be elucidated. TrkB receptors were detected on GABAergic terminals of inhibitory interneurons and this gives subsidy to suppose that BDNF acts in inhibitory synapses (Merighi, et al., 2008).

### 2.3. NT-3 and NT-4/5

Only a few studies have been performed to investigate the role of neurotrophin-3 (NT-3) and neurotrophin 4/5 (NT-4/5) in pain (Gratto & Verge, 2003; Wilson-Gerwing, Dmyterko, Zochodne, Johnston, & Verge, 2005).

Unlike other NTs, NT-3 has been shown to have analgesic effect by down-regulation of NGF, BDNF, CGRP and SP expression. NT-3 injection had no effect on the response to noxious heat (X. Q. Shu, Llinas, & Mendell, 1999).

NT-4/5 also binds specifically to TrkB as BDNF. Shu et al. (1999) observed that NT-4/5 was even more effective in hyperalgesia induction than BDNF (X. Q. Shu, et al., 1999). This can be partly explained by the fact that, unlike BDNF, NT-4/5 is also able to bind to TrkA (Berkemeier et al., 1991). More studies are needed to establish the mechanisms by which NT-3 and NT4/5 may participate in nociceptive pathways.

## 3. MIGRAINE PATHOPHYSIOLOGY

Migraine is a complex and multifactorial disease whose pathophysiology is still being clarified. Migraine attacks is associated with autonomic, affective, cognitive and sensory symptoms suggesting the involvement of cortical, subcortical and brainstem areas (Burstein, et al., 2015). Several events can trigger migraine attacks, such as stressful periods, insufficient sleep, skipping meals, hormonal fluctuations, certain

foods, flickering lights, noise and smell, indicating the interaction of different neural networks (Burstein, et al., 2015).

Formerly, it was believed that abnormal dilatation of meningeal or cerebral blood vessels was the primary trigger for migraine attacks. This theory has been debated for decades (H. Wolff, 1963; H. G. Wolff, 1948). In fact, vasodilator molecules, such as nitric oxide, are able to trigger migraine (Olesen, Thomsen, Lassen, & Olesen, 1995) and vasoconstriction is an effective mechanism for relief of acute migraine (Ferrari & Saxena, 1993). However, studies that used magnetic resonance angiography showed that vasodilatation does not necessarily precede the migraine attack (Schoonman et al., 2008).

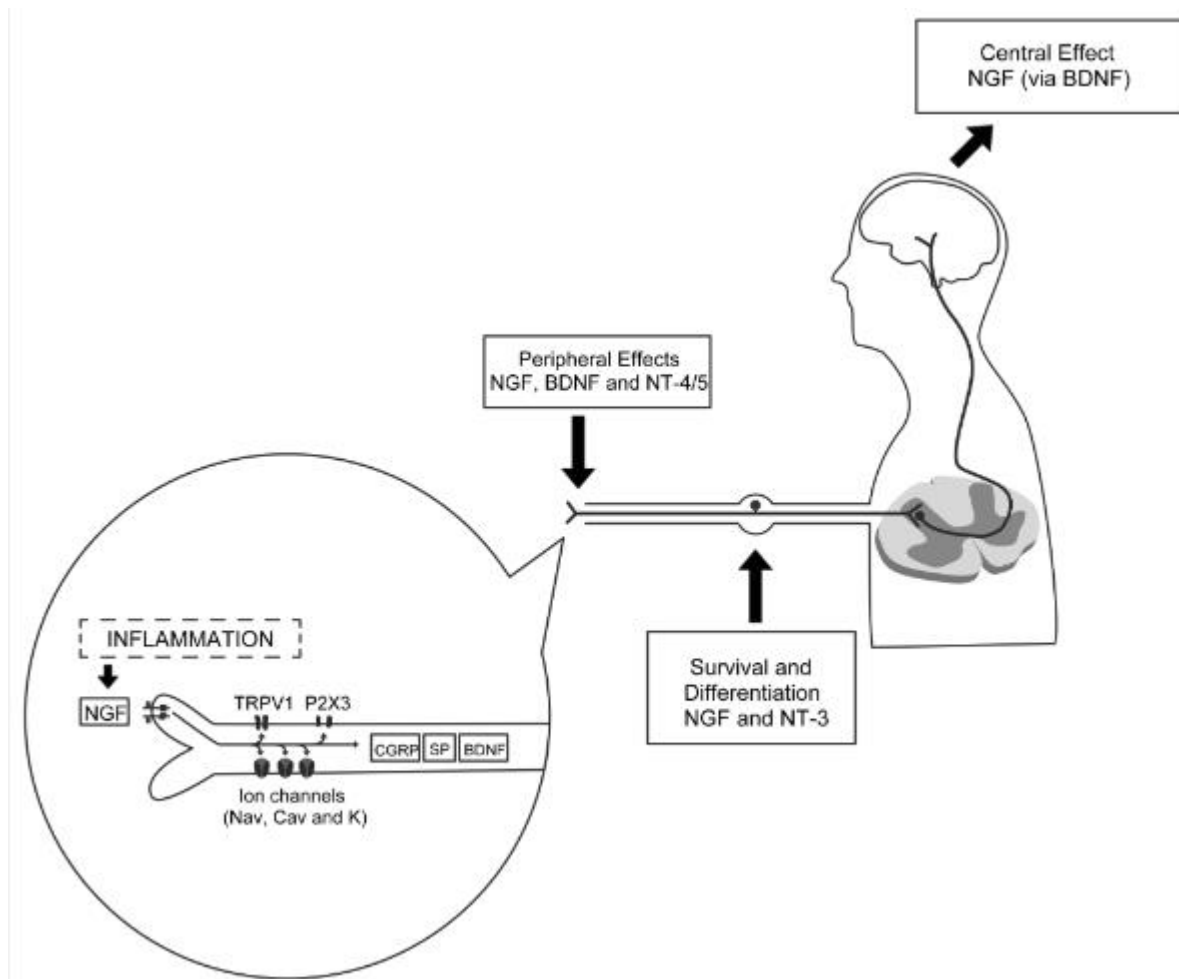
Currently, it is generally recognized that the headache phase of migraine results from activation and sensitization of trigeminal sensory afferent fibers which innervate cranial structures, especially meninges and their blood vessels (Vecchia & Pietrobon, 2012). Trigeminal activation leads to the release of vasoactive neuropeptides, such as CGRP and SP, by nonmyelinated (C-fiber) and myelinated (A $\delta$  fibers) axons, that trigger plasma protein extravasation, mast cell degranulation and release of inflammatory mediators such as bradykinin and prostaglandin causing a neurogenic inflammation (Burstein, et al., 2015; Nosedá & Burstein, 2013; Waeber & Moskowitz, 2005). Previous studies have shown increase in serum levels of CGRP during migraine attacks and decrease or normalization of its levels after drug treatment and pain relief, supporting the role of this neuropeptide in migraine attack (Durham, 2006).

The triggers of trigeminal activation may arise from brain, blood or meningeal tissues (Waeber & Moskowitz, 2005). One possible mechanism for trigeminal activation, especially in migraine with aura, is cortical spreading depression (CSD). CSD is a wave of electrophysiological hyperactivity followed by an inhibitory wave that results in the release of several molecules such as potassium and hydrogenous ions, nitric oxide, arachidonic acid and prostaglandin (Burstein, et al., 2015; Moskowitz, 2007).

The TRPV1, expressed by approximately 25% of trigeminal ganglion cells, is an important mediator of CGRP and SP release. It is proposed that 70% of TRPV1 present in trigeminal ganglion cells express CGRP (Shimizu et al., 2007). TRPV1 is a pain receptor cation channel activated by heat, capsaicin and extracellular protons (Chao, 2003; Shimizu, et al., 2007). This channel is expressed also in the nerve fibers of peripheral tissues and plays an important role in conducting nociceptive signals to the CNS (Shimizu, et al., 2007). TRPV1 is closely associated with Trk receptors. Therefore,

NTs can act on TRPV1 increasing its sensitivity to painful stimuli, predisposing to hyperalgesia. Indeed, it has been proposed that NGF regulates TRPV1 expression and the thermal hypersensitivity induced by this NT is dependent to TRPV1 (Chao, 2003; Shieh et al., 2010). Influence in membrane potential through up-regulation of sodium channels, and activation the expression of small GTPase protein Ras, an important modulator of TRPV1, are possible mechanisms by which NGF enhances TRPV1 expression (Amaya et al., 2004; Bron, Klesse, Shah, Parada, & Winter, 2003; Shieh, et al., 2010).

Despite the known role of NTs in nociceptive process, only a few studies to date have been performed to establish the relationship between NTs and primary headaches, include migraine.



**Figure 1. Role of neurotrophins in nociceptive pathways.** NTs are required for neuronal survival and differentiation. NGF, BDNF and NT-4/5 play a role on peripheral nociceptive pathways, particularly NGF. Inflammatory mediators increase NGF release. This neurotrophin up-regulates ion channels and pain-associated receptors (TRPV1 and P2X3), and increases the release of neuropeptides (CGRP and SP) and BDNF. The subsequent increase in BDNF levels contributes to pain development, acting as modulator of central pain. More studies are needed to establish the mechanisms by which NT-3 and NT4/5 participate in nociceptive pathways.

#### 4. NEUROTROPHINS AND MIGRAINE

Table 1 depicts studies that evaluated NTs levels in biological samples of patients with primary headaches including migraine. Most studies measured NGF and BDNF levels in peripheral (serum, plasma, platelets or saliva) and central (cerebrospinal fluid) samples. Only one study measured NT-3 and NT-4 levels in these patients.

**Table 1:** Published studies on neurotrophins and primary headaches in humans

References	Patients	Sample	Main results
<b>NGF</b>			
(Sarchielli, Alberti, Floridi, & Gallai, 2001)	- Patients with chronic daily headache (CDH): 20 - Control subjects: 20	CSF	(i) ↑NGF, CGRP, SP levels in the fluid cerebrospinal in patients with CDH. (ii) Positive correlation between NGF and both CGPR and SP levels.
(Jang, et al. 2011)	- Patients with chronic migraine (CM): 33 - Control subjects: 36	Plasma and Saliva	(i) ↑ NGF and neuropeptides (CGRP and SP) in saliva and plasma in patients with CM. (ii) Positive correlation between NGF (and neuropeptides in plasma. (ii) Association between both NGF (plasma) and neuropeptides (plasma and saliva) and pain intensity measured by Graded Chronic Pain Scale in CM patients.
<b>BDNF</b>			
(Tanure, et al., 2010)	- Patients with episodic migraine without aura during migraine attacks and in headache-free periods: 9	Serum	(i) ↑ serum BDNF during the migraine attack (ii) There was no significant difference in the serum levels of TNF and their receptors (sTNF-R1 and sTNF-R) in migraine attack period and headache-free period.

continued on next page

References	Patients	Sample	Main results
<b>BDNF</b>			
(Fischer, et al. 2012)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients with migraine with aura: 22 (outside attack) and 13 (during attack)</li> <li>- Patients with migraine without aura: 27 (outside attack) and 8 (during attack)</li> <li>- Cluster headache: 24 (outside bout) and 42 (inside bout)</li> <li>- Frequent episodic tension-type headache: 6 (outside attack)</li> <li>- Control subjects: 22</li> </ul>	Serum	<ul style="list-style-type: none"> <li>(i) ↑ BDNF during migraine attack compared with headache-free periods, tension-type headache and controls.</li> <li>(ii) No difference between patients with migraine with aura compared with those without aura.</li> <li>(ii) ↑BDNF in cluster headache patients inside and outside cluster bouts compared with control subjects.</li> </ul>
<b>BDNF and NGF</b>			
(Sarchielli, Greco, Stipa, Floridi, & Gallai, 2002)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patients with chronic daily headache and previous history of migraine: 25</li> <li>- Control subjects: 20</li> </ul>	CSF	<ul style="list-style-type: none"> <li>(i) ↑BDNF, NGF and glutamate in migraine patients</li> <li>(ii) Positive correlation between BDNF and both NGF and glutamate</li> </ul>
(Blandini, et al., 2006)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients with migraine with aura: 27</li> <li>- Patients with migraine without aura: 33</li> <li>- Cluster headache: 14</li> <li>-Control subjects: 57</li> </ul>	Plasma and platelets	<ul style="list-style-type: none"> <li>(i) ↓ BDNF (platelets) in all primary headaches patients when compared with controls</li> <li>(ii) ↓ NGF (platelets) only in migraine patients when compared with controls.</li> <li>(ii) There is no difference in plasma levels</li> <li>(iii) ↑ Platelet levels of 5-HT and 5-HIAA in patients suffering from migraine with aura, migraine without aura and cluster headache when compared with controls.</li> </ul>

continued on next page



continuation of the last page

References	Patients	Sample	Main results
<b>BDNF and NGF</b>			
(Sarchielli et al., 2007)	- Patients with chronic migraine: 20 - Patients with primary fibromyalgia syndrome: 20 - Control subjects: 20	CSF	(i) ↑ BDNF, NGF and glutamate in patients with fibromyalgia and migraine when compared with controls. (ii) Positive correlation between BDNF levels and both glutamate and NGF.
<b>BDNF, NGF, NT-3 and NT4</b>			
(Martins et al., 2015)	- Migraine patients: 71 - Control subjects: 70	Plasma	(i) ↑ NT4 in migraine patients (ii) There was not difference in plasma level of NT-3 and NGF between groups (ii) ↓ BDNF in chronic migraine BDNF and that were not influenced by the presence of depressive symptoms.

BDNF, Brain-Derived Neurotrophic Factor; CGRP, Calcitonin gene-related peptide; CM, Chronic Migraine; CSF, cerebrospinal fluid; NGF, Nerve growth factor; NT-3, Neurotrophin-3; NT-4, Neurotrophin-4; SNPs, Single nucleotide polymorphisms; SP, Substance P; TNF, Factor de necrose tumoral; 5-HT, 5-hydroxytryptamine; 5-HIAA: 5-hydroxyindoleacetic acid

As described above, NGF-induced pain process seems to involve an up-regulation of SP and CGRP expression. Increased levels of NGF, SP and CGRP were found in peripheral (Sarchielli et al., 2001) and central samples (Jang et al., 2011) of patients with chronic headache and migraine. Moreover, NGF level was positively correlated with neuropeptides levels in both studies, giving support to the evidence that NGF stimulates the SP and CGRP release. These neuropeptides are often co-localized in the trigeminal fibers and they seem to be released during neurogenic inflammation in migraine attacks. It is proposed that CGRP enhances SP action through inhibition of the enzyme involved in SP degradation (Jang, Park, Kho, Chung, & Chung, 2011). Jang et al. (2011) observed association between both NGF (plasma) and neuropeptides (plasma and saliva) and pain intensity in patients with chronic migraine. These results suggest that NGF, SP and CGRP modulate pain pathways in migraine and these molecules have a regulatory action on each other.

NGF levels were also correlated with BDNF and glutamate levels in patients with chronic daily headache (Sarchielli et al., 2002), chronic migraine and fibromyalgia syndrome (Sarchielli et al., 2007) measured in cerebrospinal fluid. These results are in line with experimental studies with the proposed mechanism: NGF → ↑ BDNF release → glutamate receptor phosphorylation → excitatory signs regulated, as described above.

Previous studies reported changes in BDNF levels during the migraine attack and in headache-free period. Moreover, the SNP rs2049046 in BDNF gene showed a significant association with migraine, especially migraine with aura (Sutherland et al., 2014). Increased BDNF levels during migraine attacks were reported by Tanure et al. (2008) and Fisher et al. (2012). It has been shown that BDNF is co-expressed with CGRP in trigeminal ganglion neurons (Ichikawa et al., 2006).

CGRP and inflammatory stimuli up-regulate BDNF expression and release in trigeminal neurons (Balkowiec-Iskra, Vermehren-Schmaedick, & Balkowiec, 2011; Buldyrev et al., 2006). During migraine attack and subsequent neurogenic inflammation, there is the release of inflammatory and neuromodulator molecules which may contribute to BDNF expression (Fischer et al., 2012). It is possible that increased BDNF levels may mediate nociceptive plasticity in trigeminal neurons and contribute to pain control. Simonetti, Giniatullin & Fabbretti (2008) showed that BDNF is an intermediate to CGRP effect in P2X3 sensitization and synthesis in trigeminal ganglion neurons (Simonetti, Giniatullin, & Fabbretti, 2008).

However, Blandini et al. (2006) reported decreased BDNF levels in platelet of migraine and cluster headache patients. BDNF is stored in platelets and it is released upon agonist stimulation (Blandini et al., 2006) Fischer et al. (2012) proposed that platelet activation during migraine attack leads to immediate BDNF release and, hence, decreased levels in platelets of this NT.

BDNF level was also increased in interictal period. Sarchielli et al. (2002 and 2007) observed increased in BDNF levels in cerebrospinal fluid of patients with chronic daily headache, chronic migraine and fibromyalgia syndrome when compared with control subjects. However, a recent study by our group found lower peripheral BDNF levels in chronic migraine patients than in control subjects (Martins et al., 2015). This may be explained by hypothalamic pituitary adrenal (HPA) axis hyperactivity associated with chronic stress in these migraine patients. HPA axis hyperactivity is associated with increased pain sensitivity and reduced BDNF production (Pierce, Ryals, Wang, &

Christianson, 2014). In summary, these results support the BDNF role as a pain modulator in patients with migraine, contributing to trigeminal nociceptive plasticity and pain control in migraine patients.

Only a one study has been performed to establish NT-3 and NT-4/5 role in migraine. We found that migraine patients showed increased NT-4/5 plasma levels when compared with control subjects (Martins et al., 2015). It has been demonstrated that NT4/5 facilitates capsaicin induced-currents, suggesting a direct action of this NT on TRPV1 (X. Shu & Mendell, 1999). As described above, TRPV1 is an important mediator of CGRP and substance P release. In another hand, NT-3 was shown to reduce TRPV1 expression suppressing thermal hyperalgesia (Wilson-Gerwing, et al., 2005). These finding suggest the opposite role of NT-3 in nociceptive pathways acting as an analgesic molecule. In fact, NT-3 plasma level was not different in migraine patients in our study. However, more studies are needed to establish NTs role in migraine pathophysiology, especially NT-3 and NT4/5.

## 5. CONCLUSION AND FUTURE DIRECTIONS

Migraine pathophysiology is not yet clear. A better knowledge of the roles of specific molecules involved in activation of nociceptive pathways in migraine is important to enable the development of new therapies. NTs play a role in generation and modulation of peripheral and central pain. Previous studies reported changes in NTs levels in patients with primary headache, including migraine.

Anti-NGF therapies are proposed to chronic pain treatment based on at least three major pharmacologic strategies which seemed effective in decreasing hypersensitivity in preclinical models: (i) NGF sequestration or inhibition of NGF-binding of TrkA; (ii) anti-TrkA antibody and (iii) block of TrkA kinase activity (Mantyh, Koltzenburg, Mendell, Tive, & Shelton, 2011). NTs produces hyperalgesia by up-regulating neuropeptides, especially CGRP and TRPV1 expression. Antagonists of CGRP are a promising strategy for migraine attacks treatment. Telcagepant, a CGRP antagonist, was more effective than triptans in pain relief during the migraine attack (Pini, 2009). Another pharmacologically strategy is the TRPV1 antagonist (SB-707498) (Pini, 2009). Based on the above considerations, it is important to investigate the influence of these new drugs in NTs modulation and production (Tanure, Gomez, Hurtado, Teixeira, & Domingues, 2010). Moreover, future studies are certainly needed to establish the effectiveness and safety of these drugs for migraine treatment.

## REFERENCES

- Adachi, N., Numakawa, T., Richards, M., Nakajima, S., & Kunugi, H. (2014). New insight in expression, transport, and secretion of brain-derived neurotrophic factor: Implications in brain-related diseases. *World J Biol Chem*, 5, 409-428.
- Allen, S. J., & Dawbarn, D. (2006). Clinical relevance of the neurotrophins and their receptors. *Clin Sci (Lond)*, 110, 175-191.
- Alleva, E., Aloe, L., Cirulli, F., De Acetis, L., & Padoa Schioppa, C. (1997). Postnatal NGF administration causes adult hyperalgesia and overreactivity to social stimuli but does not reverse capsaicin induced hypoalgesia. *Psychoneuroendocrinology*, 22, 591-602.
- Amaya, F., Shimosato, G., Nagano, M., Ueda, M., Hashimoto, S., Tanaka, Y., . . . Tanaka, M. (2004). NGF and GDNF differentially regulate TRPV1 expression that contributes to development of inflammatory thermal hyperalgesia. *Eur J Neurosci*, 20, 2303-2310.
- Angelucci, F., Brene, S., & Mathe, A. A. (2005). BDNF in schizophrenia, depression and corresponding animal models. *Mol Psychiatry*, 10, 345-352.
- Balkowiec-Iskra, E., Vermehren-Schmaedick, A., & Balkowiec, A. (2011). Tumor necrosis factor-alpha increases brain-derived neurotrophic factor expression in trigeminal ganglion neurons in an activity-dependent manner. *Neuroscience*, 180, 322-333.
- Barbosa, I. G., Rocha, N. P., Miranda, A. S., Huguet, R. B., Bauer, M. E., Reis, H. J., & Teixeira, A. L. (2013). Increased BDNF levels in long-term bipolar disorder patients. *Rev Bras Psiquiatr*, 35, 67-69.
- Berkemeier, L. R., Winslow, J. W., Kaplan, D. R., Nikolics, K., Goeddel, D. V., & Rosenthal, A. (1991). Neurotrophin-5: a novel neurotrophic factor that activates trk and trkB. *Neuron*, 7, 857-866.
- Bigal, M. E., & Lipton, R. B. (2009). The epidemiology, burden, and comorbidities of migraine. *Neurol Clin*, 27, 321-334.
- Blandini, F., Rinaldi, L., Tassorelli, C., Sances, G., Motta, M., Samuele, A., . . . Leon, A. (2006). Peripheral levels of BDNF and NGF in primary headaches. *Cephalalgia*, 26, 136-142.
- Bron, R., Klesse, L. J., Shah, K., Parada, L. F., & Winter, J. (2003). Activation of Ras is necessary and sufficient for upregulation of vanilloid receptor type 1 in sensory neurons by neurotrophic factors. *Mol Cell Neurosci*, 22, 118-132.

- Buldyrev, I., Tanner, N. M., Hsieh, H. Y., Dodd, E. G., Nguyen, L. T., & Balkowiec, A. (2006). Calcitonin gene-related peptide enhances release of native brain-derived neurotrophic factor from trigeminal ganglion neurons. *J Neurochem*, 99, 1338-1350.
- Burstein, R., Nosedá, R., & Borsook, D. (2015). Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. *J Neurosci*, 35, 6619-6629.
- Chao, M. V. (2003). Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many signalling pathways. *Nat Rev Neurosci*, 4, 299-309.
- Durham, P. L. (2006). Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and migraine. *Headache*, 46 Suppl 1, S3-8.
- Einarsdóttir, E., Carlsson, A., Minde, J., Toolanen, G., Svensson, O., Solders, G., . . . Holmberg, M. (2004). A mutation in the nerve growth factor beta gene (NGFB) causes loss of pain perception. *Hum Mol Genet*, 13, 799-805.
- Faria, M. C., Goncalves, G. S., Rocha, N. P., Moraes, E. N., Bicalho, M. A., Gualberto Cintra, M. T., . . . Sousa, L. P. (2014). Increased plasma levels of BDNF and inflammatory markers in Alzheimer's disease. *J Psychiatr Res*, 53, 166-172.
- Ferrari, M. D., & Saxena, P. R. (1993). Clinical and experimental effects of sumatriptan in humans. *Trends Pharmacol Sci*, 14, 129-133.
- Fischer, M., Wille, G., Klien, S., Shanib, H., Holle, D., Gaul, C., & Broessner, G. (2012). Brain-derived neurotrophic factor in primary headaches. *J Headache Pain*, 13, 469-475.
- Grassi-Oliveira, R., Stein, L. M., Lopes, R. P., Teixeira, A. L., & Bauer, M. E. (2008). Low plasma brain-derived neurotrophic factor and childhood physical neglect are associated with verbal memory impairment in major depression--a preliminary report. *Biol Psychiatry*, 64, 281-285.
- Gratto, K. A., & Verge, V. M. (2003). Neurotrophin-3 down-regulates trkA mRNA, NGF high-affinity binding sites, and associated phenotype in adult DRG neurons. *Eur J Neurosci*, 18, 1535-1548.
- Haas, L., Portela, L. V., Bohmer, A. E., Oses, J. P., & Lara, D. R. (2010). Increased plasma levels of brain derived neurotrophic factor (BDNF) in patients with fibromyalgia. *Neurochem Res*, 35, 830-834.
- Huang, E. J., & Reichardt, L. F. (2001). Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci*, 24, 677-736.
- Ichikawa, H., Yabuuchi, T., Jin, H. W., Terayama, R., Yamaai, T., Deguchi, T., . . . Sugimoto, T. (2006). Brain-derived neurotrophic factor-immunoreactive primary sensory

neurons in the rat trigeminal ganglion and trigeminal sensory nuclei. *Brain Res*, 1081, 113-118.

IHS, I. H. S. (2004). *The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition*. Cephalalgia, 24 Suppl 1, 9-160.

Jang, M. U., Park, J. W., Kho, H. S., Chung, S. C., & Chung, J. W. (2011). Plasma and saliva levels of nerve growth factor and neuropeptides in chronic migraine patients. *Oral Dis*, 17, 187-193.

Lewin, G. R., Rueff, A., & Mendell, L. M. (1994). Peripheral and central mechanisms of NGF-induced hyperalgesia. *Eur J Neurosci*, 6, 1903-1912.

Mantyh, P. W., Koltzenburg, M., Mendell, L. M., Tive, L., & Shelton, D. L. (2011). Antagonism of nerve growth factor-TrkA signaling and the relief of pain. *Anesthesiology*, 115, 189-204.

Martins, L. B., Duarte, H., Ferreira, A. V., Rocha, N. P., Teixeira, A. L., & Domingues, R. B. (2015). Migraine is associated with altered levels of neurotrophins. *Neurosci Lett*, 587, 6-10.

McMahon, S. B., Armanini, M. P., Ling, L. H., & Phillips, H. S. (1994). Expression and coexpression of Trk receptors in subpopulations of adult primary sensory neurons projecting to identified peripheral targets. *Neuron*, 12, 1161-1171.

Merighi, A., Salio, C., Ghirri, A., Lossi, L., Ferrini, F., Betelli, C., & Bardoni, R. (2008). BDNF as a pain modulator. *Prog Neurobiol*, 85, 297-317.

Moskowitz, M. A. (2007). Pathophysiology of headache--past and present. *Headache*, 47 Suppl 1, S58-63.

Mullard, A. (2015). Drug developers reboot anti-NGF pain programmes. *Nat Rev Drug Discov*, 14, 297-298.

Natoli, J. L., Manack, A., Dean, B., Butler, Q., Turkel, C. C., Stovner, L., & Lipton, R. B. (2010). Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia*, 30, 599-609.

Nosedá, R., & Burstein, R. (2013). Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. *Pain*, 154 Suppl 1, S44-53.

Olesen, J., Thomsen, L. L., Lassen, L. H., & Olesen, I. J. (1995). The nitric oxide hypothesis of migraine and other vascular headaches. *Cephalalgia*, 15, 94-100.

Pezet, S., & McMahon, S. B. (2006). Neurotrophins: mediators and modulators of pain. *Annu Rev Neurosci*, 29, 507-538.

- Pierce, A. N., Ryals, J. M., Wang, R., & Christianson, J. A. (2014). Vaginal hypersensitivity and hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction as a result of neonatal maternal separation in female mice. *Neuroscience*, 263, 216-230.
- Pini, L. A. (2009). Future drugs for migraine. *Intern Emerg Med*, 4, 361-362.
- Sarchielli, P., Alberti, A., Floridi, A., & Gallai, V. (2001). Levels of nerve growth factor in cerebrospinal fluid of chronic daily headache patients. *Neurology*, 57, 132-134.
- Sarchielli, P., & Gallai, V. (2004). Nerve growth factor and chronic daily headache: a potential implication for therapy. *Expert Rev Neurother*, 4, 115-127.
- Sarchielli, P., Greco, L., Stipa, A., Floridi, A., & Gallai, V. (2002). Brain-derived neurotrophic factor in patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*, 132, 180-188.
- Sarchielli, P., Mancini, M. L., Floridi, A., Coppola, F., Rossi, C., Nardi, K., . . . Calabresi, P. (2007). Increased levels of neurotrophins are not specific for chronic migraine: evidence from primary fibromyalgia syndrome. *J Pain*, 8, 737-745.
- Schoonman, G. G., van der Grond, J., Kortmann, C., van der Geest, R. J., Terwindt, G. M., & Ferrari, M. D. (2008). Migraine headache is not associated with cerebral or meningeal vasodilatation--a 3T magnetic resonance angiography study. *Brain*, 131, 2192-2200.
- Shieh, K. R., Yi, C. H., Liu, T. T., Tseng, H. L., Ho, H. C., Hsieh, H. T., & Chen, C. L. (2010). Evidence for neurotrophic factors associating with TRPV1 gene expression in the inflamed human esophagus. *Neurogastroenterol Motil*, 22, 971-977, e252.
- Shimizu, T., Toriumi, H., Sato, H., Shibata, M., Nagata, E., Gotoh, K., & Suzuki, N. (2007). Distribution and origin of TRPV1 receptor-containing nerve fibers in the dura mater of rat. *Brain Res*, 1173, 84-91.
- Shu, X., & Mendell, L. M. (1999). Nerve growth factor acutely sensitizes the response of adult rat sensory neurons to capsaicin. *Neurosci Lett*, 274, 159-162.
- Shu, X. Q., Llinas, A., & Mendell, L. M. (1999). Effects of trkB and trkC neurotrophin receptor agonists on thermal nociception: a behavioral and electrophysiological study. *Pain*, 80, 463-470.
- Simonetti, M., Giniatullin, R., & Fabbretti, E. (2008). Mechanisms mediating the enhanced gene transcription of P2X3 receptor by calcitonin gene-related peptide in trigeminal sensory neurons. *J Biol Chem*, 283, 18743-18752.
- Svensson, P., Castrillon, E., & Cairns, B. E. (2008). Nerve growth factor-evoked masseter muscle sensitization and perturbation of jaw motor function in healthy women. *J Orofac Pain*, 22, 340-348.

- Tanure, M. T., Gomez, R. S., Hurtado, R. C., Teixeira, A. L., & Domingues, R. B. (2010). Increased serum levels of brain-derived neurotropic factor during migraine attacks: a pilot study. *J Headache Pain*, 11, 427-430.
- Vecchia, D., & Pietrobon, D. (2012). Migraine: a disorder of brain excitatory-inhibitory balance? *Trends Neurosci*, 35, 507-520.
- Waeber, C., & Moskowitz, M. A. (2005). Migraine as an inflammatory disorder. *Neurology*, 64, S9-15.
- Wilson-Gerwing, T. D., Dmyterko, M. V., Zochodne, D. W., Johnston, J. M., & Verge, V. M. (2005). Neurotrophin-3 suppresses thermal hyperalgesia associated with neuropathic pain and attenuates transient receptor potential vanilloid receptor-1 expression in adult sensory neurons. *J Neurosci*, 25, 758-767.
- Wolff, H. (1963). *Headache and Other Head Pain*. New York: Oxford.
- Wolff, H. G. (1948). Headache mechanisms. *Bull U S Army Med Dep*, 8, 641-653.



## **APÊNDICE C - Migraine is associated with altered levels of neurotrophins**

### **Artigo completo publicado em periódico – referência da publicação:**

Martins, L.B.; Duarte, H. ; Ferreira, A.V.M.. ; Rocha, NP. ; Teixeira, A.L. ; Domingues, R.B. Migraine is associated with altered levels of neurotrophins. *Neuroscience Letters* (Print), v. 587, p. 6-10, 2015.

### **Abstract**

Neurotrophic factors have been implicated in hyperalgesia and peripheral levels of these molecules were altered in behavioral and neurological disorders. The objectives of this study were to assess neurotrophic factors levels in migraine patients in comparison with controls, and to investigate whether there was any association between them and clinical parameters. This was a cross-sectional study. We measured serum levels of neurotrophin family members - nerve growth factor (NGF), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), neurotrophin 3 and 4/5 (NT3 and NT4/5) - and glial cell line-derived factor (GDNF) in patients suffering from migraine and matched controls. One hundred forty-one people were enrolled in this study, seventy-one were migraine patients and seventy were controls. Migraine patients showed more depressive and anxiety symptoms than control individuals as assessed, respectively, by the Beck Depression Inventory (BDI) and the Beck Anxiety Inventory. Chronic and episodic migraine patients showed higher NT4/5 levels than control individuals ( $P = 0.001$ ). Patients with chronic migraine had lower levels of BDNF that were not influenced by the presence of depressive symptoms ( $P = 0.02$ ). This is the first report to evaluate NT3 and NT-4/5 levels in migraine patients. Our findings suggest a possible role of neurotrophic factors in migraine pathophysiology.

**Key words:** Migraine, neurotrophic factors, NT-4/5, BDNF

## Introduction

Migraine is a high prevalent primary headache [1]. The pathophysiological mechanisms of migraine are complex and not fully clarified yet. It has been proposed that during migraine attacks there is activation of the trigeminovascular system and the subsequent release of vasoactive neuropeptides, such as calcitonin gene-related peptide (CGRP) and substance P [2]. The transient receptor potential vanilloid receptor-1 (TRPV1) is a pain receptor cation channel. The activation of TRPV1 induces the release of CGRP and substance P leading to pain; however, the sensitivity of TRPV1 to painful stimuli is not static and can be enhanced. Several chemical stimuli, including neurotrophic factors, can act on TRPV1 increasing its sensitivity to painful stimuli and therefore predisposing to hyperalgesia and allodynia [3].

Neurotrophic factors play an important role in central nervous system functioning and development [4]. Previous studies demonstrated the involvement of neurotrophic factors in behavioral and neurological disorders, including Alzheimer's disease [5], bipolar disorder [6] and depression [7]. Akin to what was shown in neuropsychiatric disorders, levels of neurotrophic factors are also altered in diseases related to chronic pain, such as fibromyalgia [8]. Members of two neurotrophic factors families have been implicated in nociceptive process, including the neurotrophin family, composed of nerve growth factor (NGF), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), neurotrophin 3 (NT-3) and neurotrophin 4/5 (NT4/5), and a member of the transforming growth factor beta superfamily, glial cell line-derived factor (GDNF) [4]. It has been shown that such molecules - especially NGF, BDNF and GDNF - act on pain process through the regulation of TRPV1 expression and release of CGRP and substance P [9]. However, only few studies to date have been performed to establish the relationship between neurotrophic factors and migraine pathophysiology.

The aim of the current study was to compare peripheral neurotrophic factor levels between migraine patients and controls, and to evaluate whether there is any association between these molecules and clinical parameters in migraine. We hypothesized that: (i) there are changes in the serum levels of neurotrophic factors in patients with chronic or episodic migraine, and (ii) the serum levels of neurotrophic factors are associated with determined clinical parameters like allodynia and psychiatric comorbidity.

## Methods

This was a cross-sectional study conducted from June to December 2011. This study was approved by the Ethics Committee on Research of the “Escola Superior de Ciências of Santa Casa de Vitória”, Vitória, Brazil. Migraine patients were recruited from outpatient headache clinic of the Santa Casa de Misericórdia Hospital, Vitória, Brazil during their first attendance. The diagnosis of migraine was done by a neurologist based on the International Classification on Headache Disorders–2nd edition [1]. According to this classification migraine was defined as headache attacks lasting 4-72 hours with at least two of the following characteristics (unilateral location, pulsating quality, moderate or severe pain intensity, aggravation with routine physical activity), with nausea and/or vomiting or phonophobia and photophobia, and not attributed to another disorder. Episodic migraine was defined as migraine headache less than 15 days per month and chronic migraine was defined as migraine headache on 15 or more days per month in the absence of medication overuse. Control subjects were recruited through active search among healthy volunteers without history of primary headaches that were accompanying patients. Only adults were included in this study. People diagnosed with inflammatory, infectious, allergic, autoimmune, hepatic, neurodegenerative, and tumor diseases, as well as pregnant women and people in use of drugs action on the immune system were excluded from the study.

Demographic data (age, ethnicity, and marital status), headache characteristics (length of disease, frequency of attacks in the last month) were recorded. Headache impact test (HIT-6) [10] and allodynia symptom checklist (ASC) [11] were recorded from patients. Anxiety symptoms were evaluated with the Beck Anxiety Inventory (BAI) [12] and depressive symptoms with the Beck Depression Inventory (BDI) [13].

Blood sample was collected (8ml) and serum obtained after centrifugation. The serum samples were kept at -80 °C until analysis. We measured the serum levels of BDNF, NGF, GDNF, NT3 and NT4/5 using a commercially available immunoassay enzyme-linked immunosorbent assay kit (R&D Systems) according to the procedures provided by the manufacturer. All samples were assayed in duplicate, and analyses were blinded to clinical diagnosis. The detection limits were 5 pg/mL for BDNF and 10 pg/mL for NGF, GDNF, NT3 and NT4/5.

Statistical analyzes were performed with SPSS, version 19.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). The Kolmogorov–Smirnov test was used to test normality. Mann–Whitney and Kruskal–Wallis tests were used for the median comparisons of continuous

data. Demographic characteristics were compared using chi-square analyses. Pearson and Spearman coefficients were calculated for the variables relating to neurotrophic factors levels and others continuous variables. The analysis of covariance was performed through ANCOVA test.  $P \leq 0.05$  was considered statistically significant.

## Results

One hundred forty-one people were enrolled in this study, seventy-one were migraine patients and seventy were controls. Patients and controls did not differ in age, sex, ethnicity, BMI and marital status. Migraine patients showed more depressive and anxiety symptoms than control subjects as assessed by BDI and BAI, respectively (Table1). Among patients with migraine forty-eight (67.6%) were classified as having episodic migraine, twenty-three (34.2%) as having chronic migraine, fifty-nine (83.1%) as migraine without and twelve (16.9%) as migraine with aura. The mean disease duration was  $20.1 \pm 13.6$  years and HIT-6 score was  $62.2 \pm 8.2$ , indicating significant disease impact. The mean disease duration among patients with episodic migraine was  $19.35 \pm 12.76$  years while in chronic migraine it was  $21.7 \pm 15.33$  years ( $p=0.56$ ). Cutaneous allodynia (defined as ASC score  $\geq 3$ ) was present in 59.4% of individuals with migraine, and the mean score of allodynia obtained was  $4 \pm 3.6$ , indicating mild cutaneous allodynia.

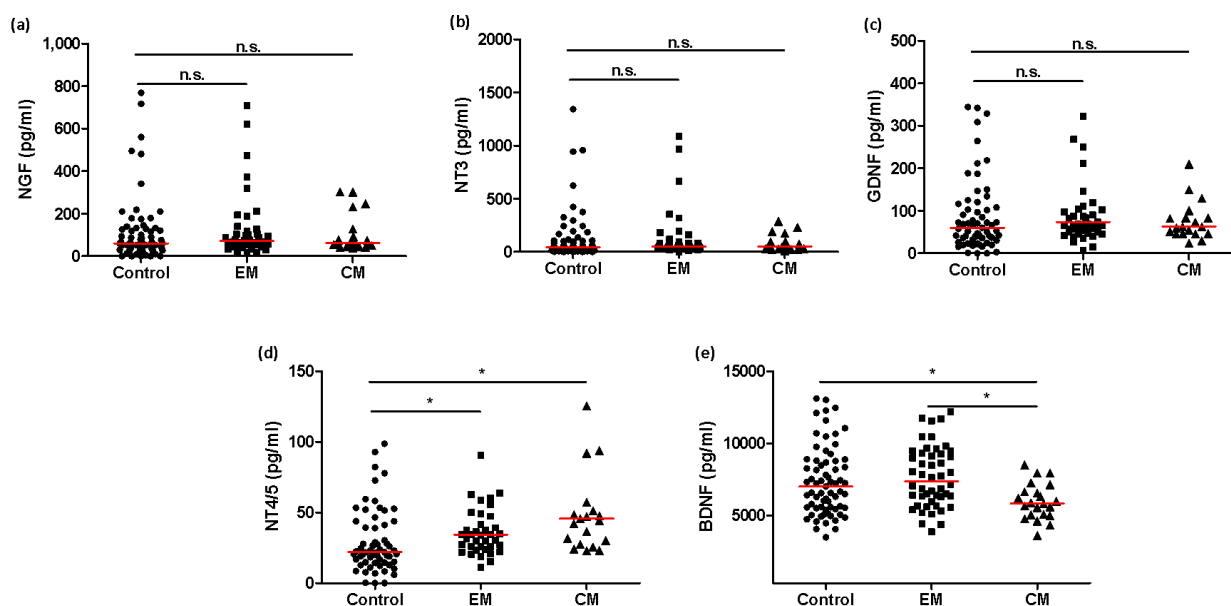
When patients were stratified according to the frequency of migraine attacks, it was noticed that BDI scores were higher in patients with chronic migraine than in patients with episodic migraine (mean  $\pm$  SD,  $22.9 \pm 10.1$  and  $12.1 \pm 11.9$ , respectively;  $p<0.001$ ). Allodynia symptom measured by ASC and headache impact measured by HIT-6 did not show any difference between chronic and episodic migraine patients.

**Table 1 – Demographic and clinical characteristics in individuals with migraine and controls**

	<b>Control (n = 70)</b>	<b>Migraine Patients (n = 71)</b>	<b>P-value</b>
<b>Age (years)</b>	44.5 ± 15.1	40.4 ± 14.6	n.s. <sup>a</sup>
<b>Gender</b>			
Female (%)	88.6	93.0	n.s. <sup>b</sup>
Male (%)	11.4	7.0	
<b>Race</b>			
White (%)	44.3	46.5	n.s. <sup>b</sup>
Black (%)	37.1	43.1	
Brown (%)	18.6	9.9	
<b>Marital Status</b>			
Married (%)	42.9	50.7	n.s. <sup>b</sup>
Single or widowed (%)	57.1	49.3	
<b>BDI score</b>	4.0 (4.2 – 7.2)	13.0 (12.7 – 18.5)	<0.001 <sup>c</sup>
<b>BAI score</b>	4.6 ± 4.3	15.4 ± 12.8	<0.001 <sup>a</sup>

BAI = Beck Anxiety Inventory; BDI = Beck Depression Inventory; n.s. = non-significant; a: T test; b: Chi-square test; c: Mann-Whitney.

Figure 1 shows the serum levels of neurotrophic factors in control individuals and patients with episodic or chronic migraine. No differences were found in serum levels of NGF, NT3 and GDNF among groups (Figure 1 a-c). Chronic and episodic migraine patients showed higher NT4/5 levels than control individuals (Figure 1 d). Chronic migraine patients showed lower serum levels of BDNF than patients with episodic migraine and control individuals (Figure 1 e). After controlling for BDI scores, the difference between chronic migraine, episodic migraine and controls in BDNF serum levels remained significant ( $F=3.89$ ;  $p=0.03$ ), indicating that the low levels of BDNF in chronic migraine was associated with chronic migraine rather than with depressive symptoms.



**Figure 1** - Plasma levels of (a) Nerve growth factor (NGF), (b) Neurotrophin 3 (NT3), (c) Glial cell line-derived factor (GDNF), (d) Neurotrophin 4/5 (NT4/5) and (e) Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in individuals with episodic migraine (EM), chronic migraine (CM) and controls. n.s. = non-significant.

The time of disease was not correlated with GDNF ( $p=0.90$ ), NGF ( $p=0.32$ ), NT3 ( $p=0.85$ ), NT4/5 ( $p=0.75$ ), and BDNF ( $p=0.37$ ). The mean time between the last headache attack and the evaluation was  $212.8 \pm 389.3$  hours. There were no significant correlations between the time elapsed since the last attack and GDNF ( $p=0.54$ ), NGF ( $p=0.78$ ), NT3 ( $p=0.88$ ), NT4/5 ( $p=0.51$ ), and BDNF ( $p=0.98$ ) levels. No significant difference in the levels of GDNF ( $p=0.97$ ), NGF ( $p=0.97$ ), NT3 ( $p=0.97$ ), NT4/5 ( $p=0.97$ ), and BDNF ( $p=0.97$ ) between female and male patients with migraine.

## Discussion

To the best of our knowledge, this is the first report to measure NT-3 and NT-4/5 levels in migraine patients. In the current study, we found that migraine patients have higher serum levels of NT-4/5 than control subjects while NT-3 was not increased in migraine. This is possible explained by different roles of NT-4/5 and NT-3 in pain processing. In fact, experimental studies have already shown that NT-4/5 and NT-3 may have distinct roles in pathologic conditions [14]. In an experimental study, Shu et al (1999) showed that NT-4/5 was able to induce thermal hyperalgesia when locally injected into the hind paw of rats [15]. Shu et al (1999b) also demonstrated that NT4/5 facilitate capsaicin induced-currents, suggesting a direct action of such neurotrophic

factors on TRPV1 [16]. Conversely, in both studies, NT-3 was not able to stimulate nociceptive effects [15, 16]. In another experimental study NT-3 was shown to reduce TRPV1 expression thus exerting a negative modulation of hyperalgesia [17]. These findings suggest that NT-4/5 and NT-3 have different roles in pain processing, and NT-4/5, but not NT-3, may contribute to enhance pain perception. Our data goes in this direction, as NT4/5 levels, but not NT-3, were increased in migraine patients in comparison with controls.

We also found decreased serum levels of BDNF in patients with chronic migraine. Some hypothesis may explain this finding. One hypothesis is that decreased BDNF levels in chronic migraine may be related with hypothalamic pituitary adrenal (HPA) axis activation. It was shown that HPA axis hyperactivity is associated with increased pain sensitivity and reduced BDNF production [18]. Chronic stress may lead to HPA axis hyperactivity and chronic headaches are significantly associated with stress disorders [19]. Another hypothesis is related with the role of BDNF in pain modulation. BDNF may alter pain sensitivity through its interaction with TrkB receptor and this neurotrophic factor acts both in fast excitatory (glutamatergic) and inhibitory (GABAergic/glycinergic) signals [20]. In experimental models the injection of high doses of BDNF may induce hypoalgesia or analgesia while low doses may increase the pain response [21]. In the context of migraine, previous studies showed that BDNF seems to increase during migraine attacks [22, 23]. It is possible that an enhanced BDNF production during acute headache attacks may contribute to restore trigeminal nociceptive plasticity and pain control [24]. On the other hand, it is also possible that the reduced ability to produce BDNF could contribute to pain sensitization and migraine chronicity [25].

In parallel, BDNF is also associated with stress response and depression. It was previously shown that patients with chronic migraine have reduced serotonin levels [26]. BDNF and serotonin are connected and there is evidence that BDNF promotes survival and differentiation of serotonergic neurons. The interconnection between BDNF and serotonin was already shown in patients with mood disorders [27, 28]. Therefore, it is possible that reduced BDNF production may contribute to reduced peripheral serotonin production and migraine chronicity. An indirect evidence of this hypothesis is that tricyclic antidepressants are known to be effective in migraine treatment and they are able to increase BDNF serum levels [21]. It is not yet clear why there is a decrease in BDNF serum levels, but it is possible that genetic polymorphisms may determine this

reduction. In fact, BDNF polymorphism rs2049046 was associated with susceptibility to migraine [29, 30]. Our finding is in line with Blandini et al (2006) that found significantly decreased levels of BDNF in pain-free periods of migraine and other primary headaches [31]. In our study we investigated serum BDNF levels while Blandini et al (2006) determined platelet BDNF levels. A previous study showed that serum and platelet BDNF levels are highly correlated [32]. Fisher et al. (2012) showed increased BDNF serum levels in patients with migraine when compared with patients with tension-type headache and controls [23]. However, these studies differ from our study since they did not evaluate separately episodic and chronic migraine and they did not covariate for psychiatric comorbidities.

NGF and GDNF were not different in patients when compared with controls. NGF was associated with peripheral nociception, primarily in inflammation, acting in TRPV1 activation [33]. Sarchielli et al (2007) found increased cerebrospinal fluid NGF levels in patients with chronic migraine but this finding was not specific for migraine as it was also reported in primary fibromyalgia syndrome [34]. In agreement with our study, Blandini et al (2006) did not find difference in NGF plasma levels in migraine patients when compared with controls [31]. GDNF seems to be a pro-analgesic factor, especially in pain associated with inflammation [35]. Sarchielli et al (2006) reported lower cerebrospinal fluid levels of GDNF in patients with chronic migraine [36]. Lundborg et al (2010) observed that patients with pain showed lower plasma levels of GDNF, but higher cerebrospinal fluid levels which were probably related to the central production of this neurotrophic factor [37].

The limitations of our study include its cross-sectional design, preventing the establishment of any causal relationship. We did not measure the levels of neurotrophic factors in the cerebrospinal fluid to evaluate the central production of these molecules. However, serum analyses are of greater availability allowing further replication of the findings of the current study. As strengthens of the study it must be mentioned the number of subjects enrolled and the several neurotrophic factors measured.

#### Conclusion

In conclusion, our results indicate a putative role for neurotrophic factors in migraine pathophysiology. A better knowledge on the wide range of molecules potentially involved in migraine may contribute to the development of new pharmacological strategies, promoting a most effective treatment for migraine patients.



## References

- [1] The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. Cephalalgia. 2004;24 Suppl 1:9-160.
- [2] SD Silberstein. Migraine. *Discov Med*. 2004 Oct;4(23):270-6.
- [3] JV Priestley, GJ Michael, S Averill, M Liu, N Willmott. Regulation of nociceptive neurons by nerve growth factor and glial cell line derived neurotrophic factor. *Can J Physiol Pharmacol*. 2002 May;80(5):495-505.
- [4] MV Chao. Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many signalling pathways. *Nat Rev Neurosci*. 2003 Apr;4(4):299-309.
- [5] MC Faria, GS Goncalves, NP Rocha, EN Moraes, MA Bicalho, MT Gualberto Cintra, et al. Increased plasma levels of BDNF and inflammatory markers in Alzheimer's disease. *J Psychiatr Res*. 2014 Jun;53:166-72.
- [6] IG Barbosa, NP Rocha, AS Miranda, RB Huguet, ME Bauer, HJ Reis, et al. Increased BDNF levels in long-term bipolar disorder patients. *Rev Bras Psiquiatr*. 2013 Mar;35(1):67-9.
- [7] R Grassi-Oliveira, LM Stein, RP Lopes, AL Teixeira, ME Bauer. Low plasma brain-derived neurotrophic factor and childhood physical neglect are associated with verbal memory impairment in major depression--a preliminary report. *Biol Psychiatry*. 2008 Aug 15;64(4):281-5.
- [8] L Haas, LV Portela, AE Bohmer, JP Oses, DR Lara. Increased plasma levels of brain derived neurotrophic factor (BDNF) in patients with fibromyalgia. *Neurochem Res*. 2010 May;35(5):830-4.
- [9] D Siniscalco, C Giordano, F Rossi, S Maione, V de Novellis. Role of neurotrophins in neuropathic pain. *Curr Neuropharmacol*. 2011 Dec;9(4):523-9.
- [10] M Kosinski, MS Bayliss, JB Bjorner, JE Ware, Jr., WH Garber, A Batenhorst, et al. A six-item short-form survey for measuring headache impact: the HIT-6. *Qual Life Res*. 2003 Dec;12(8):963-74.
- [11] RB Lipton, ME Bigal, S Ashina, R Burstein, S Silberstein, ML Reed, et al. Cutaneous allodynia in the migraine population. *Ann Neurol*. 2008 Feb;63(2):148-58.
- [12] AT Beck, N Epstein, G Brown, RA Steer. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol*. 1988 Dec;56(6):893-7.
- [13] AT Beck, CH Ward, M Mendelson, J Mock, J Erbaugh. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961 Jun;4:561-71.

- [14] T Omura, M Sano, K Omura, T Hasegawa, M Doi, T Sawada, et al. Different expressions of BDNF, NT3, and NT4 in muscle and nerve after various types of peripheral nerve injuries. *J Peripher Nerv Syst*. 2005 Sep;10(3):293-300.
- [15] XQ Shu, A Llinas, LM Mendell. Effects of trkB and trkC neurotrophin receptor agonists on thermal nociception: a behavioral and electrophysiological study. *Pain*. 1999 Apr;80(3):463-70.
- [16] X Shu, LM Mendell. Nerve growth factor acutely sensitizes the response of adult rat sensory neurons to capsaicin. *Neurosci Lett*. 1999 Oct 29;274(3):159-62.
- [17] TD Wilson-Gerwing, MV Dmyterko, DW Zochodne, JM Johnston, VM Verge. Neurotrophin-3 suppresses thermal hyperalgesia associated with neuropathic pain and attenuates transient receptor potential vanilloid receptor-1 expression in adult sensory neurons. *J Neurosci*. 2005 Jan 19;25(3):758-67.
- [18] AN Pierce, JM Ryals, R Wang, JA Christianson. Vaginal hypersensitivity and hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction as a result of neonatal maternal separation in female mice. *Neuroscience*. 2014 Mar 28;263:216-30.
- [19] KD Juang, CY Yang. Psychiatric comorbidity of chronic daily headache: focus on traumatic experiences in childhood, post-traumatic stress disorder and suicidality. *Curr Pain Headache Rep*. 2014 Apr;18(4):405.
- [20] A Merighi, C Salio, A Ghirri, L Lossi, F Ferrini, C Betelli, et al. BDNF as a pain modulator. *Prog Neurobiol*. 2008 Jul;85(3):297-317.
- [21] B Nugraha, M Karst, S Engeli, C Gutenbrunner. Brain-derived neurotrophic factor and exercise in fibromyalgia syndrome patients: a mini review. *Rheumatol Int*. 2012 Sep;32(9):2593-9.
- [22] MT Tanure, RS Gomez, RC Hurtado, AL Teixeira, RB Domingues. Increased serum levels of brain-derived neurotropic factor during migraine attacks: a pilot study. *J Headache Pain*. 2010 Oct;11(5):427-30.
23. M Fischer, G Wille, S Klien, H Shanib, D Holle, C Gaul, et al. Brain-derived neurotrophic factor in primary headaches. *J Headache Pain*. 2012 Aug;13(6):469-75.
- [24] I Buldyrev, NM Tanner, HY Hsieh, EG Dodd, LT Nguyen, A Balkowiec. Calcitonin gene-related peptide enhances release of native brain-derived neurotrophic factor from trigeminal ganglion neurons. *J Neurochem*. 2006 Dec;99(5):1338-50.
- [25] JA Siuciak, CA Altar, SJ Wiegand, RM Lindsay. Antinociceptive effect of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3. *Brain Res*. 1994 Jan 7;633(1-2):326-30.

- [26] G D'Andrea, D D'Amico, G Bussone, A Bolner, M Aguggia, MG Saracco, et al. Tryptamine levels are low in plasma of chronic migraine and chronic tension-type headache. *Neurol Sci.* 2014 Jul 14.
- [27] K Martinowich, B Lu. Interaction between BDNF and serotonin: role in mood disorders. *Neuropsychopharmacology.* 2008 Jan;33(1):73-83.
- [28] JR Homberg, R Molteni, F Calabrese, MA Riva. The serotonin-BDNF duo: developmental implications for the vulnerability to psychopathology. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014 Jun;43:35-47.
- [29] C Lemos, D Mendonca, J Pereira-Monteiro, J Barros, J Sequeiros, I Alonso, et al. BDNF and CGRP interaction: implications in migraine susceptibility. *Cephalalgia.* 2010 Nov;30(11):1375-82.
- [30] HG Sutherland, BH Maher, AJ Rodriguez-Acevedo, LM Haupt, LR Griffiths. Investigation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene variants in migraine. *Headache.* 2014 Jul-Aug;54(7):1184-93.
- [31] F Blandini, L Rinaldi, C Tassorelli, G Sances, M Motta, A Samuele, et al. Peripheral levels of BDNF and NGF in primary headaches. *Cephalalgia.* 2006 Feb;26(2):136-42.
- [32] HC Cho, J Kim, S Kim, YH Son, N Lee, SH Jung. The concentrations of serum, plasma and platelet BDNF are all increased by treadmill VO(2)max performance in healthy college men. *Neurosci Lett.* 2012 Jun 21;519(1):78-83.
- [33] F Amaya, G Shimosato, M Nagano, M Ueda, S Hashimoto, Y Tanaka, et al. NGF and GDNF differentially regulate TRPV1 expression that contributes to development of inflammatory thermal hyperalgesia. *Eur J Neurosci.* 2004 Nov;20(9):2303-10.
- [34] P Sarchielli, ML Mancini, A Floridi, F Coppola, C Rossi, K Nardi, et al. Increased levels of neurotrophins are not specific for chronic migraine: evidence from primary fibromyalgia syndrome. *J Pain.* 2007 Sep;8(9):737-45.
- [35] C Ciobanu, G Reid, A Babes. Acute and chronic effects of neurotrophic factors BDNF and GDNF on responses mediated by thermo-sensitive TRP channels in cultured rat dorsal root ganglion neurons. *Brain Res.* 2009 Aug 11;1284:54-67.
- [36] P Sarchielli, A Alberti, A Candeliere, A Floridi, G Capocchi, P Calabresi. Glial cell line-derived neurotrophic factor and somatostatin levels in cerebrospinal fluid of patients affected by chronic migraine and fibromyalgia. *Cephalalgia.* 2006 Apr;26(4):409-15.

[37] C Lundborg, M Hahn-Zoric, B Biber, E Hansson. Glial cell line-derived neurotrophic factor is increased in cerebrospinal fluid but decreased in blood during long-term pain. *J Neuroimmunol.* 2010 Mar 30;220(1-2):108-13.

**APÊNDICE D – Double-blind placebo-controlled randomized clinical trial of ginger (*Zingiber officinale* Rosc. ) addition in migraine acute treatment**

**Artigo completo publicado em periódico – referência da publicação:**

Martins, L.B.; Rodrigues, AM.R.; Rodrigues, D.F.; dos Santos, L.C.; Teixeira, A.L.; Ferreira, A.V.M. Double-blind placebo-controlled randomized clinical trial of ginger (*Zingiber officinale* Rosc. ) addition in migraine acute treatment. *Cephalalgia*, v. 1, 2018.

**Abstract**

**BACKGROUND:** Previous studies have demonstrated the analgesic effects of ginger in different conditions, but evidence about their efficacy in migraine treatment is scarce. **OBJECTIVE:** This study aimed to evaluate the potential of ginger to improve acute migraine as an add-on strategy to standard treatment. **METHODS:** A double-blind placebo-controlled randomized clinical trial in the emergency room of a general hospital was conducted. Patients who sought medical care at the time of migraine attack were enrolled in this study. Only adults with episodic migraine (one to six migraine attacks per month) with or without aura were included. Sixty participants were randomized into two groups in which they received 400mg of ginger extract (5% active ingredient) or placebo (cellulose), in addition to an intravenous drug (100mg of ketoprofen) to treat the migraine attack. Patients filled a headache diary before, 0.5h, 1h, 1.5h and 2h after the medication. Pain severity, functional status, migraine symptoms and treatment satisfaction were also recorded. **RESULTS:** Patients treated with ginger showed significantly better clinical response after 1h ( $P=0.04$ ), 1.5h ( $P=0.01$ ) and 2h ( $P=0.04$ ). Furthermore, ginger treatment promoted reduction in pain and improvement on functional status at all times assessed. **CONCLUSIONS:** The addition of ginger to non-steroidal anti-inflammatory drug may contribute to the treatment of migraine attack. This trial is registered at ClinicalTrials.gov (NCT02568644)

**Key words:** Migraine; Ketoprofen; Ginger; Complementary treatment

## Introduction

Migraine is a debilitating primary headache with a prevalence rate of 12% in Western world population (1). At least 1% of the general population has one day of migraine attack per week (2). During migraine attacks, approximately 53% of patients report severe impairment or need for bed rest (3).

The disability caused by migraine encourages the search for new therapeutic strategies. Complementary and alternative medical treatment has become an increasingly common practice among patients who have headaches motivated by dissatisfaction with conventional therapies and side effects originated from them (4).

Ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) is a spice consumed worldwide. In China and India, Ginger is used as a medicinal plant to treat several conditions such as stomach pain, nausea, diarrhea, respiratory disorders, toothache and arthritis (5, 6). . Ginger rhizome has several bioactive compounds which are divided into volatile and non-volatile. Volatile compounds correspond to 1-3% of the ginger rhizome and they are responsible for the aroma and flavor of ginger (7). The non-volatile compounds are the major constituents, and include gingerols and shogaols. These compounds are obtained in ginger extracts (7). Several studies have shown pharmacological activities of ginger non-volatile components, including antiemetic, antioxidant, anti-inflammatory, antithrombotic and neuroprotective effects (6-8). Specifically, ginger seems to present significant analgesic effects, relieving dysmenorrhea, arthritis, and musculoskeletal pain (9, 10). Several mechanisms have been proposed to justify the analgesic action of ginger, including the inhibition of arachidonic acid metabolism via the cyclooxygenase (COX) pathways similar to the non-steroidal anti-inflammatory drugs (5). Ginger also acts blocking lipoxygenase (LOX), another enzyme associated with the arachidonic acid pathway (11). The concomitant inhibition of COX and LOX may increase anti-inflammatory action and reduce its side effects (12). Furthermore, shogaols seem to modulate neuroinflammatory response through the down-regulation of inflammatory markers on microglial cells (13), while gingerols may act as agonists of the capsaicin-activated vanilloid receptors (14).

To date, only a few uncontrolled studies and one case report showed analgesic effect of ginger in migraine (15-18). In order to provide further evidence that ginger is a potential candidate for the treatment of migraine attacks, we carried out a double-blind placebo-controlled study using ginger extract as an adjuvant strategy to conventional treatment in acute migraine.

## Methods

This is a double-blinded placebo-controlled randomized clinical trial conducted following the Guidelines for Controlled Trials of Drugs in Migraine (19). This study was registered at the 'Plataforma Brasil' (CAAE: 28236814.3.0000.5149) and the Clinical Trials Registry Platform (NCT02568644), and it was approved by Ethics Research Committee of the Vera Cruz Hospital and Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil. All participants were informed regarding the study protocol before taking part.

Sample size was estimated in 60 participants considering 25% of pain relief with ginger treatment according to previous studies (10, 20-22) and 22% of confidence interval range. Calculation of sample size was based on 5% of alpha error, 80% of statistical power and 2% of possible losses (16, 23).

### *Study population*

Migraine patients were recruited at the emergency department of the Vera Cruz Hospital, Belo Horizonte, MG, Brazil, during a migraine attack with moderate or severe pain intensity. Individuals of both genders were enrolled in this study. Inclusion criteria included: (i) aged between 18 and 60 years old, (ii) migraine diagnosis with or without aura for at least one year, (iii) frequency of one to six migraine attacks per month. Exclusion criteria were: (i) headaches not characterized as migraine, (ii) pregnancy or lactation, (iii) use of any analgesics more than two times per week, alcohol or others drug, (iv) hypersensitivity to ginger, (v) other neurological diseases, and (vi) use of anticoagulant drugs as ginger exhibits an antiplatelet action and may increase the risk of bleeding. Migraine diagnosis was performed by a neurologist according to the criteria of the International Headache Society-2nd edition (ICHD-II) (24).

### *Clinical and demographic measures*

Demographic data (age and marital status) and headache characteristics (length of disease, age of onset the disease and headache impact), depressive symptoms and clinical data (weight, blood pressure and heart rate) were recorded. Headache impact was evaluated through the Headache Impact Test, version 6 (HIT-6) (25) and the Migraine Disability Test (MIDAS) (26) questionnaires. Depressive symptoms were evaluated through the Beck Depression Inventory (BDI) (27). All data were collected during the period patient stayed at the emergency department.

### *Study design*

As the Brazilian legislation does not allow the evaluation of an experimental strategy alone when there is an approved treatment for the condition (i.e. non-steroidal anti-inflammatories or triptans for migraine), we designed a trial with Ginger as an adjunctive treatment to Ketoprofen. Ketoprofen was chosen as this anti-inflammatory was the drug of choice to treat moderate to severe pain in the hospital where the study was carried out.

Patients who reported migraine attack with moderate or severe ( $\geq 2$  in a 4-point scale) pain intensity received 400mg of ginger extract divided in two capsules (containing 5% active gingerols or 20 mg) (K+G) or placebo (cellulose) (K+P), in addition to intravenous drug (100 mg of ketoprofen) to treat the migraine attack.

The capsules of placebo and ginger extract were made of gelatin, and were odorless, had the same color and format. Clinicians and patients could not discriminate between placebo and ginger capsules. Ginger extract was obtained at Amphora (Belo Horizonte, Brazil), and the amount of gengerol in the extract ( $> 5\%$  gingerols) was confirmed by an independent analysis (Ideal Pharma, Sao Paulo). The allocation for each group was done according to a double-blind (participants and care providers were blinded) and randomized design. The randomization sequence was created by the Randperm function of Matlab Mathworks software (Matrix Laboratory) considered the ratio of 1: 1. Only after the end of the study, allocation of each participant was revealed to the clinicians involved in data collection. No change to trial outcomes occurred after trial start. Gingerol dose was chosen following a previous study that showed that doses less than 2g of ginger extract containing 5% of gingerols were not toxic and highly tolerable (28).

Patients filled out a paper-and-pencil report form before the medication and 0.5h, 1h, 1.5h and 2h after taking the medication. In this form, patients reported pain intensity, functional capacity, migraine symptoms (nausea, vomiting, photophobia and phonophobia) at each time, as well as side effects and satisfaction with treatment.

Intensity of pain was evaluated through four-point scale (i.e. 0 = no pain, 1 = mild pain, 2 = moderate pain, 3 = severe pain), visual numeric scale and faces pain scale. Functional capacity and migraine symptoms were assessed using ordinal scales as well. Since we used ginger extract as adjunct treatment, we expected that all patients would improve to a certain extent as they were receiving an established treatment, i.e.



intravenous ketoprofen. Based on that, we chose to use three pain scales to increase the sensitivity of the analyses.

Response to treatment was measured through the percentage of patients that check 0 (no pain) or 1 (mild pain) after taking the medication in the four-point scale as recommended in the Guidelines for Controlled Trials of Drugs in Migraine (19).

Rescue medication 2h after the intake of the ginger extract or placebo was also analyzed as an additional parameter to verify the efficacy of the treatment. Furthermore, patients were advised to observe and register migraine recurrence in a 48h period after taking the medication. We could reach all the patients by telephone call to obtain this latter information.

#### Evaluation of the treatment efficacy

The primary end-point was the proportion of patients who responded to treatment in the measured periods, mainly at 2 hours after drug intake. We considered response to treatment when patients decreased pain intensity from severe or moderate to none or mild (Figure 1) and when at least two of the three scales showed statistically significant difference (Table 3).

Secondary end-points were:

- (i) Improvement of the functional capacity after taking the medication measured by the percentage of patients that reported no disability in four-point scale: 0 = no disability (i.e. able to function normally); 1 = mild disability (i.e. able to perform all activities of daily living but with some difficulty); 2 = moderate disability (i.e. unable to perform certain activities of daily living); 3 = severe disability (i.e. requiring bed rest).
- (ii) Migraine symptoms relief (nausea, vomiting, phonophobia and photophobia) after taking the medication measured by four-point scale (i.e. 0 = none, 1 = mild, 2 = moderate, 3 = severe);
- (iii) Drug rescue use 2h after taking the medication;
- (iv) Pain relief sustained for 48h after treatment;
- (v) Side effects reported;
- (vi) Satisfaction with treatment measured by a seven-point scale (i.e. 0 = fully satisfied, could not be better; 1 = very satisfied; 2 = somewhat satisfied; 3 = neither satisfied nor dissatisfied; 4 = somewhat dissatisfied; 5 = very dissatisfied and 6 = fully dissatisfied, could not be worse).

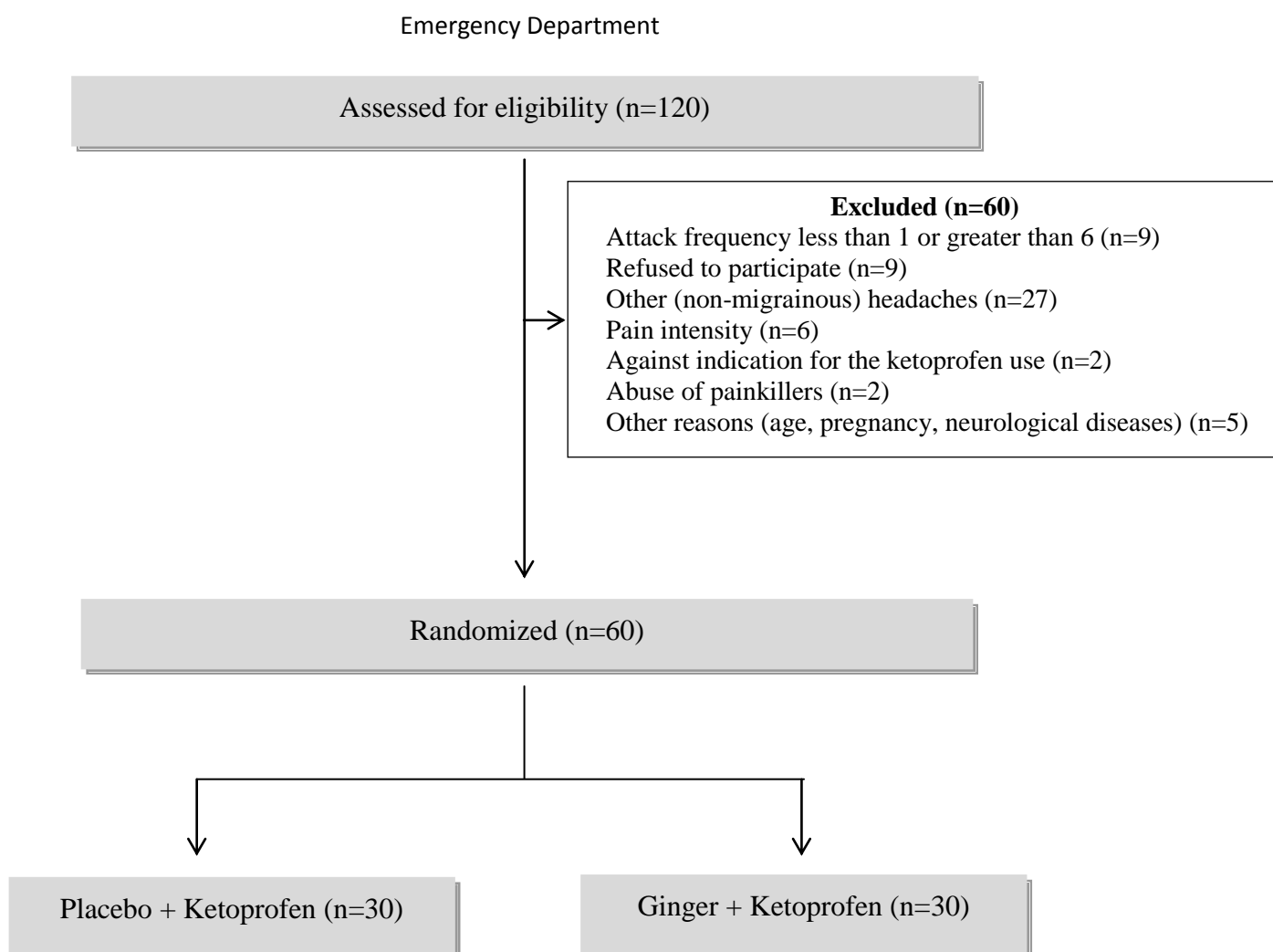
### *Statistical analyses*

Statistical analyses were performed with SPSS, version 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). The Kolmogorov–Smirnov test was used to test normality. Simple t-test and Mann–Whitney test were used for the mean and median comparisons, respectively, to evaluate the differences between the two groups. Paired samples t-test and Wilcoxon test were used for the mean and median comparisons, respectively, to evaluate the differences between time points. Categorical variables were compared using chi-square analyses. Continuous variables taken at different time intervals were compared by Generalized Estimating Equation (GEE) Model to evaluate the effect of group allocation, adjusting for time effect (group\*time). Crude Odds Ratios (OR) and 95% confidence intervals were measured to assess response to treatment.  $P \leq 0.05$  was considered statistically significant.

## **Results**

### *Demographic and clinical characteristics*

Between July and October 2014, a total of 120 individuals that arrived at the emergency room with a headache attack was evaluated by a neurologist, of whom 60 subjects were included in this study: 30 in group that received placebo and intravenous 100mg of ketoprofen, and 30 in group that received ginger extract in addition to intravenous 100mg of ketoprofen. Figure 1 shows the reasons patients with headache



**Figure 1. Flow diagram of the study.**

The two groups were not different in age, sex, weight, marital status, aura symptoms, disease characteristics and depressive symptoms (Table 1). The mean MIDAS and HIT-6 scores showed, respectively, moderate disability and severe impact of the migraine in both groups. (Table 1).

**Table 1**

Demographic and clinical characteristics in individuals with migraine.

	<b>K+P (n=30)</b>	<b>K+G (n=30)</b>	<b>P - value</b>
Age (years)	34.3 ± 9.1	32.7 ± 8.8	0.63 <sup>a</sup>
Gender			
Female [n (%)]	26 (86.7)	26 (86.7)	1.00 <sup>c</sup>
Male [n (%)]	4 (13.3)	4 (13.3)	
Weight (kg)	69.2 ± 11.7	65.7 ± 10.3	0.07 <sup>a</sup>
Marital Status			
Married [n (%)]	13 (43.3)	12 (40.0)	
Single [n (%)]	15 (50.0)	17 (56.7)	0.78 <sup>c</sup>
Widowed/Divorced [n (%)]	2 (6.7)	1 (3.3)	
Occupation			
Work [n (%)]	25 (83.3)	30 (100.0)	0.05 <sup>c</sup>
Do not work [n (%)]	5 (16.7)	0 (0.0)	
Migraine Diagnosis			
M. with aura [n (%)]	12 (40.0)	15 (50.0)	0.60 <sup>c</sup>
M. without aura [n (%)]	18 (60.0)	15 (50.0)	
Length of disease (years)	10.0 ± 9.6	11,0 ± 10.7	0.74 <sup>a</sup>
Age of onset the disease (years)	23.1 ± 9.4	21,04 ± 9.8	0.48 <sup>a</sup>
Number of migraine attacks/month	2.7 ± 1.2	2.2 ± 1.3	0.05 <sup>b</sup>
MIDAS	14.2 ± 8.3	17,4 ± 14.2	0.52 <sup>a</sup>
HIT-6	66.9 ± 4.2	64,6 ± 5.5	0.73 <sup>a</sup>
BDI	13.9 ± 9.3	11,2 ± 6.8	0.30 <sup>a</sup>

K + P: group that received intravenous ketoprofen and oral placebo; K + G: group that received intravenous ketoprofen and oral ginger extract; MIDAS: Migraine Disability Test; HIT-6: Headache Impact Test – version 6; BDI: Beck Depression Inventory. Values presented as mean ± standard deviation. <sup>a</sup> Simple t-test; <sup>b</sup> Mann-Whitney; <sup>c</sup> Chi-square test.

Table 2 shows clinical parameters of patients at baseline. Blood pressure, heart rate, pain intensity and migraine symptoms were similar between groups before taking the medication.

**Table 2**  
Clinical parameters of patients with migraine in baseline

	<b>K+P (n=30)</b>	<b>K+G (n=30)</b>	<b>P - value</b>
Systolic Blood Pressure	121.0 ± 13.2	122.4 ± 13.3	0.83 <sup>a</sup>
Diastolic Blood Pressure	80.5 ± 7.5	77.6 ± 10.2	0.33 <sup>a</sup>
Heart Rate	75.5 ± 10.0	70.7 ± 11.0	0.63 <sup>a</sup>
Pain intensity			
Moderate	13 (43.3)	16 (53.3)	0.60 <sup>b</sup>
Severe	17 (56.7)	14 (46.7)	
<b>Symptoms</b>			
Nausea			
None [n (%)]	10 (33.3)	15 (50.0)	0.48 <sup>b</sup>
Mild [n (%)]	9 (30.0)	9 (30.0)	
Moderate [n (%)]	7 (23.3)	4 (13.3)	
Severe [n (%)]	4 (13.3)	2 (6.7)	
Vomit			
None [n (%)]	22 (73.3)	21 (70.0)	0.97 <sup>b</sup>
Mild [n (%)]	4 (13.3)	4 (13.3)	
Moderate [n (%)]	2 (6.7)	3 (10.0)	
Severe [n (%)]	2 (6.7)	2 (6.7)	
Photophobia			
None [n (%)]	7 (23.3)	4 (13.3)	0.16 <sup>b</sup>
Mild [n (%)]	2 (6.7)	8 (26.7)	
Moderate [n (%)]	14 (46.7)	10 (33.3)	
Severe [n (%)]	7 (23.3)	8 (26.7)	
Phoonophobia			
None [n (%)]	4 (13.3)	0 (0.0)	0.12 <sup>b</sup>
Mild [n (%)]	5 (16.7)	4 (13.3)	
Moderate [n (%)]	8 (26.7)	14 (46.7)	
Severe [n (%)]	13 (43.3)	12 (40.0)	

K + P: group that received intravenous ketoprofen and oral placebo; K + G: group that received intravenous ketoprofen and oral ginger extract. Values presented as mean ± standard deviation and frequency. <sup>a</sup> Paired t-test; <sup>b</sup> Chi-square test.

### *Treatment efficacy*

Primary end-point. After one hour of medication, patients that received ginger extract related lower pain intensity in all scales. This difference remained after 2 hours of medication in the face pain and visual numeric scales (Table 3).

**Table 3**

Pain intensity related by migraine patients according to three different scales

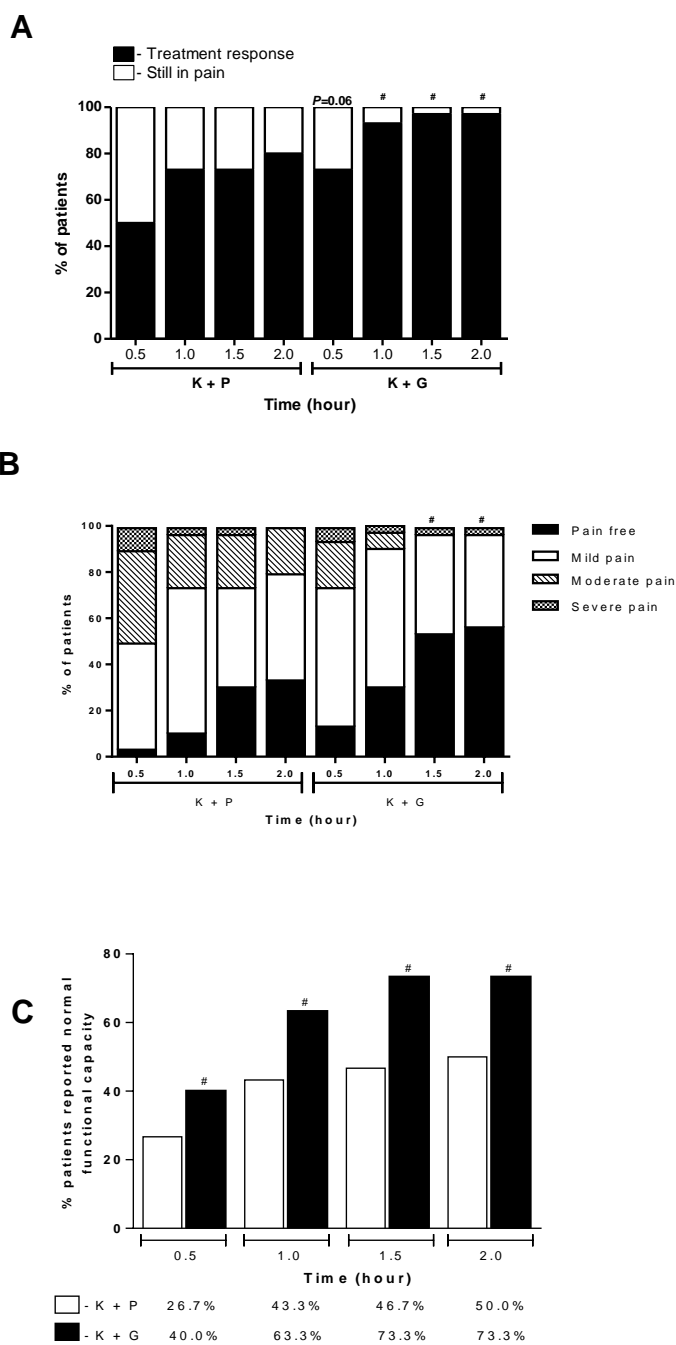
Time (hour)	Four-point Scale		Faces Pain Scale		Visual Numeric Scale	
	Placebo	Ginger	Placebo	Ginger	Placebo	Ginger
<b>BL</b>	2.56±0.09	2.46±0,09	2.96±0.17	2.90±0.17	7.63±0.25	7.03±0.26
<b>0.5</b>	1.61±0.12 <sup>#</sup>	1.38±0.12 <sup>#</sup>	1.66±0.19	1.26±0.16 <sup>#</sup>	4.51±0.39 <sup>#</sup>	3.40±0.36 <sup>*#</sup>
<b>1.0</b>	1.30±0.10 <sup>#</sup>	1.03±0.05 <sup>*#</sup>	1.16±0.18	0.70±0.13 <sup>*#</sup>	3.36±0.40 <sup>#</sup>	1.90±0.32 <sup>*#</sup>
<b>1.5</b>	1.36±0.10 <sup>#</sup>	1.02±0.05 <sup>*#</sup>	0.3±0.18	0.50±0.13 <sup>#</sup>	2.73±0.47 <sup>#</sup>	1.43±0.31 <sup>*#</sup>
<b>2.0</b>	0.97±0.07 <sup>#</sup>	0.81±0.04 <sup>#</sup>	0.90±0.18	0.43±0.13 <sup>*#</sup>	2.30±0.46 <sup>#</sup>	1.03±0.29 <sup>*#</sup>

BL: Base line.

<sup>\*</sup>Statistical differences between groups.<sup>#</sup>Statistical differences intragroups.

Patients that received ginger extract also had better response to the treatment (i.e. reduction in headache intensity from severe/moderate to mild/no pain) 1h (P = 0.04), 1.5h (P = 0.01) and 2h (P = 0.04) after medication (Figure 2A). The odds ratio for response to treatment with ginger extract versus placebo in measured times were 5.09 (CI 95% 0.98 – 26.43; P = 0.05), 10.54 (CI 95% 1.23 – 90 66; P = 0.03) and 7.25 (CI 95% 0.81 – 64.45; P = 0.07), respectively. There was an evident trend towards greater pain relief in patients who received ginger in contrast to those receiving placebo. Corroborating this assumption, the proportion of patients who was pain free (i.e. reporting 0 in the scales) after 2h was higher among patients that received ginger extract (56.7 vs. 33.3; p = 0.03) (Figure 2B).

Secondary end-points. Pain decrease or remission was accompanied by improvement of functional capacity. More patients reported “no disability” in the group that received ginger extract compared to group that received placebo (0.5h: P =0.05; 1h, 1.5h and 2h: P <0.01) (Figure 2C).



**Figure 2.** (a) Percentage of patients who responded to treatment or still in pain evaluated through four-point scale and (b) percentage of patients who reported pain free, mild pain, moderate pain and severe pain in four-point scale (c) percentage of patients who reported normal functional capacity 0.5 h, 1.0 h, 1.5 h and 2.0 h after the medication in both groups. K + P: group that received intravenous ketoprofen and oral placebo; K + G: group that received intravenous ketoprofen and oral ginger extract. # indicate a statistically significant difference ( $P < 0.05$ ) between the groups.

**Table 4**

Presence of symptoms associated to migraine attack in different times after medication.

<b>Time (hour)</b>	<b>K + P</b>	<b>K + G</b>	<b>P</b>
<i>Nausea</i> [n(%)]			
0.5	9 (30.0)	7 (23.3)	0.56 <sup>a</sup>
1.0	4 (13.3)	4 (13.3)	1.00 <sup>a</sup>
1.5	6 (20.0)	4 (13.3)	0.48 <sup>a</sup>
2.0	6 (20.0)	4 (13.3)	0.48 <sup>a</sup>
<i>Photophobia</i> [n(%)]			
0.5	19 (63.3)	10 (33.3)	0.02 <sup>a</sup>
1.0	16 (53.3)	6 (20.0)	0.07 <sup>a</sup>
1.5	12 (40.0)	5 (16.7)	0.04 <sup>a</sup>
2.0	10 (33.3)	5 (16.7)	0.13 <sup>a</sup>
<i>Phonophobia</i> [n(%)]			
0.5	22 (73.3)	20 (66.7)	0.57 <sup>a</sup>
1.0	20 (66.7)	16 (53.3)	0.43 <sup>a</sup>
1.5	15 (50.0)	12 (40.0)	0.44 <sup>a</sup>
2.0	14 (46.7)	10 (33.3)	0.29 <sup>a</sup>

K + P: group that received intravenous ketoprofen and oral placebo; K + G: group that received intravenous ketoprofen and oral ginger extract Values presented as frequency. <sup>a</sup>Chi-square test.

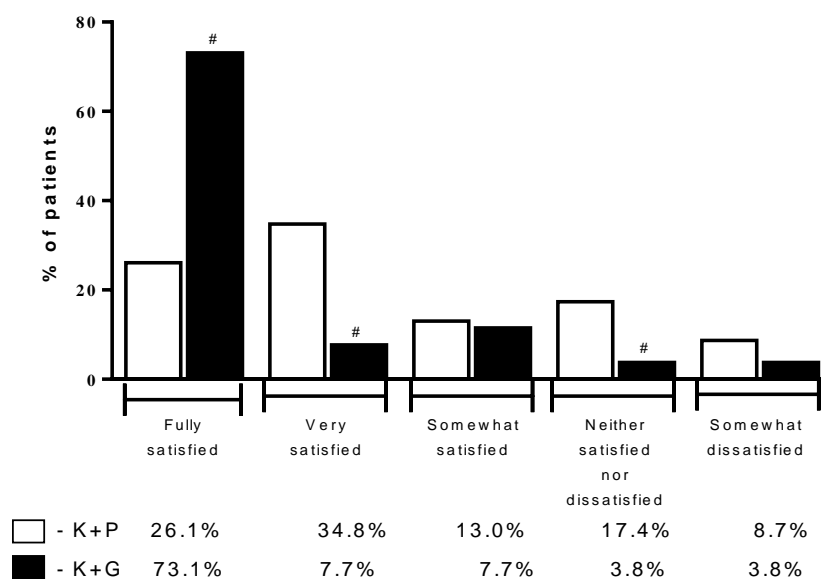
In placebo and ginger groups, no patient had vomiting after treatment. Photophobia was reported less frequently by the group that received ginger extracts at 0.5h and 1.5h after taking the medication when compared to the placebo group (Table 4).

The frequency of rescue medication use was 13.3% in patients that received placebo versus 8.7% of patients that received ginger extract ( $P = 0.39$ ). Recurrence of pain 48h after medication was reported by 33.3% of patients that received placebo and 30.0% of patients that received ginger extract ( $P = 1.0$ ).

Three patients who received ginger extract reported dyspepsia 0.5h after the medication. Only one of these patients remained with this symptom until 2h after medication. One participant that received placebo reported dizziness 1h after medication and two patients complained of nausea 1.5h and 2h after medication. Accordingly, presence of side effects was not different between groups in the measured periods: 0.5 h ( $P = 0.12$ ), 1h ( $P = 0.75$ ), 1.5h ( $P = 0.55$ ) and 2h ( $P = 1.00$ ).

Most patients (73.1%) that received ginger extract reported fully satisfied with treatment versus 28.1% of patients that received placebo ( $P < 0.01$ ) (Figure 3). No one reported very dissatisfied or fully dissatisfied with the treatment.





**Figure 3.** Percentage of patients who reported “fully satisfied”, “very satisfied”, “somewhat satisfied”, “neither satisfied nor dissatisfied” or “somewhat dissatisfied” with the treatment in both groups. K + P: group that received intravenous ketoprofen and oral placebo; K + G: group that received intravenous ketoprofen and oral ginger extract. # indicate a statistically significant difference ( $P < 0.05$ ) between the groups.

## Discussion

Despite advances in the treatment of migraine, including the development of triptans, side effects and low satisfaction with current therapeutics are still challenging. Furthermore, migraine chronicity and its impact on quality of life have been associated with an increasing demand for alternative therapeutic strategies (18). The current study shows that addition of ginger extract to conventional treatment for acute migraine may improve pain and functional capacity of patients faster and more significantly than conventional therapy alone.

During migraine attacks, trigeminal nerve fibers are activated releasing neuropeptides that trigger the production of inflammatory mediators as cytokines, bradykinin and prostaglandins which activate nociceptive pathways (29, 30). Drugs used in the treatment of pain usually act altering the transduction and/or modulation of nociception (31). Previous studies have shown that ginger components, mainly gingerols and shogaols, are able to decrease prostaglandin production through COX-2 inhibition, inducing pain relief (6, 31, 32). Leukotriene production is also decreased by ginger components through 5-lipoxygenase (5-LOX) inhibition (11). Concomitant blocking of COX-2 and 5-LOX potentiates anti-inflammatory effects, and reduces side effects observed when only COX-2 is inhibited (12). Furthermore, 6-shogaol modulates

neuroinflammation by inhibition of pro-inflammatory cytokines expression in microglial cells (13). Together the proposed mechanisms and the available evidence suggest a potential role of ginger in acute migraine.

Previous uncontrolled studies suggested a role for ginger in migraine treatment. For instance, Mustafa & Srivastava (1990) described the case report in which the consumption of ginger powder mixed in water decreased the pain intensity in migraine attack. Cady et al (2005 and 2011) showed that administration of sublingual supplements of ginger in combination with feverfew, a medicinal herb, reduced pain intensity in migraine attack. In a recent study, Maghbooli et al (2014) observed that 250mg of powdered ginger showed similar efficacy to sumatriptan in relieving migraine pain 2h after ingestion, while ginger was associated with less side effects.

Symptoms associated with migraine attack can be activated by nociceptive signals, therefore, the block of nociceptive pathways may improve these symptoms (33). In the current study, as all patients evolved with improvement of nausea, vomiting and photophobia, with no clear differences between groups, it was not possible to evaluate the potential antiemetic effect of ginger. Indeed, the antiemetic action of ginger is probably one of the most common indications of ginger in the clinical practice (34). Previous studies reported the efficacy of ginger to reduce nausea and vomiting during pregnancy, post-operative or induced by chemotherapy (34, 35).

The limitations of our study include the absence of groups receiving only ginger extract or placebo, i.e. without taking an analgesic drug. However, all patients received the same conventional drug in addition to the treatment in evaluation. The size effect of the add-on treatment was small, but was consistent across different measures. Furthermore, we only had information on the need of rescue medications in the first 2 hours of the treatment not beyond this time point. On the other hand, this study stands out because a known dose of gingerol (20mg) in the ginger extract was used. The quantity of an active component of food is an important information as it can help to design future studies.

## **Conclusion**

Herein we showed that the addition of ginger to non-steroidal anti-inflammatory drug strategy (i.e. intravenous ketoprofen) may contribute to the treatment of migraine attack.

**Conflict of Interest Statement:**

The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgements:**

The authors would like to thank the unrestricted support from the Vera Cruz Hospital medical and nurse staff. This study was funded by the Brazilian government funding agency Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). Thanks for Isabel Myrian Guimarães Campos, Tamara Carneiro Medeiros de Souza and Luciana Alves de Andrade for the help during data collection and care with the participants.

**Clinical Implications:**

- (i) The association of ginger extract to ketoprofen may be beneficial for the acute treatment of migraine;
- (iii) Ginger addition does not seem to decrease migraine-associated nausea.

**References:**

1. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache*. 2001 Jul-Aug;41(7):646-57.
2. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine--current understanding and treatment. *N Engl J Med*. 2002 Jan 24;346(4):257-70.
3. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007 Jan 30;68(5):343-9.
4. Sun-Edelstein C, Mauskop A. Alternative headache treatments: nutraceuticals, behavioral and physical treatments. *Headache*. 2011 Mar;51(3):469-83.
5. Grzanna R, Lindmark L, Frondoza CG. Ginger--an herbal medicinal product with broad anti-inflammatory actions. *J Med Food*. 2005 Summer;8(2):125-32.
6. Li F, Nitteranon V, Tang X, Liang J, Zhang G, Parkin KL, et al. In vitro antioxidant and anti-inflammatory activities of 1-dehydro-[6]-gingerdione, 6-shogaol, 6-dehydroshogaol and hexahydrocurcumin. *Food Chem*. 2012 Nov 15;135(2):332-7.
7. Rahmani AH, Shabrmi FM, Aly SM. Active ingredients of ginger as potential candidates in the prevention and treatment of diseases via modulation of biological activities. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2014;6(2):125-36.

8. Chrubasik S, Pittler MH, Roufogalis BD. Zingiberis rhizoma: a comprehensive review on the ginger effect and efficacy profiles. *Phytomedicine*. 2005 Sep;12(9):684-701.
9. Srivastava KC, Mustafa T. Ginger (*Zingiber officinale*) in rheumatism and musculoskeletal disorders. *Med Hypotheses*. 1992 Dec;39(4):342-8.
10. Ozgoli G, Goli M, Moattar F. Comparison of effects of ginger, mefenamic acid, and ibuprofen on pain in women with primary dysmenorrhea. *J Altern Complement Med*. 2009 Feb;15(2):129-32.
11. Kiuchi F, Iwakami S, Shibuya M, Hanaoka F, Sankawa U. Inhibition of prostaglandin and leukotriene biosynthesis by gingerols and diarylheptanoids. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 1992 Feb;40(2):387-91.
12. Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, Reboul P, Pelletier JP. Therapeutic role of dual inhibitors of 5-LOX and COX, selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Rheum Dis*. 2003 Jun;62(6):501-9.
13. Ha SK, Moon E, Ju MS, Kim DH, Ryu JH, Oh MS, et al. 6-Shogaol, a ginger product, modulates neuroinflammation: a new approach to neuroprotection. *Neuropharmacology*. 2012 Aug;63(2):211-23.
14. Dedov VN, Tran VH, Duke CC, Connor M, Christie MJ, Mandadi S, et al. Gingerols: a novel class of vanilloid receptor (VR1) agonists. *Br J Pharmacol*. 2002 Nov;137(6):793-8.
15. Cady RK, Schreiber CP, Beach ME, Hart CC. Gelstat Migraine (sublingually administered feverfew and ginger compound) for acute treatment of migraine when administered during the mild pain phase. *Med Sci Monit*. 2005 Sep;11(9):PI65-9.
16. Cady RK, Goldstein J, Nett R, Mitchell R, Beach ME, Browning R. A double-blind placebo-controlled pilot study of sublingual feverfew and ginger (LipiGestic M) in the treatment of migraine. *Headache*. 2011 Jul-Aug;51(7):1078-86.
17. Mustafa T, Srivastava KC. Ginger (*Zingiber officinale*) in migraine headache. *J Ethnopharmacol*. 1990 Jul;29(3):267-73.
18. Maghbooli M, Golipour F, Moghimi Esfandabadi A, Yousefi M. Comparison between the efficacy of ginger and sumatriptan in the ablative treatment of the common migraine. *Phytother Res*. 2014 Mar;28(3):412-5.
19. Tfelt-Hansen P, Pascual J, Ramadan N, Dahlof C, D'Amico D, Diener HC, et al. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: third edition. A guide for investigators. *Cephalalgia*. 2012 Jan;32(1):6-38.

20. Black CD, O'Connor PJ. Acute effects of dietary ginger on quadriceps muscle pain during moderate-intensity cycling exercise. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2008 Dec;18(6):653-64.
21. Black CD, Herring MP, Hurley DJ, O'Connor PJ. Ginger (*Zingiber officinale*) reduces muscle pain caused by eccentric exercise. *J Pain.* 2010 Sep;11(9):894-903.
22. Hulley SB. *Designing clinical research : an epidemiologic approach.* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
23. Rahnama P, Montazeri A, Huseini HF, Kianbakht S, Naseri M. Effect of *Zingiber officinale* R. rhizomes (ginger) on pain relief in primary dysmenorrhea: a placebo randomized trial. *BMC Complement Altern Med.* 2012 Jul 10;12:92.
24. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia.* 2004;24 Suppl 1:9-160.
25. Kosinski M, Bayliss MS, Bjorner JB, Ware JE, Jr., Garber WH, Batenhorst A, et al. A six-item short-form survey for measuring headache impact: the HIT-6. *Qual Life Res.* 2003 Dec;12(8):963-74.
26. Fragoso YD. MIDAS (Migraine Disability Assessment): a valuable tool for work-site identification of migraine in workers in Brazil. *Sao Paulo Med J.* 2002 Jul 4;120(4):118-21.
27. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961 Jun;4:561-71.
28. Zick SM, Djuric Z, Ruffin MT, Litzinger AJ, Normolle DP, Alrawi S, et al. Pharmacokinetics of 6-gingerol, 8-gingerol, 10-gingerol, and 6-shogaol and conjugate metabolites in healthy human subjects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008 Aug;17(8):1930-6.
29. Schaible HG, Richter F. Pathophysiology of pain. *Langenbecks Arch Surg.* 2004 Aug;389(4):237-43.
30. Waeber C, Moskowitz MA. Migraine as an inflammatory disorder. *Neurology.* 2005 May 24;64(10 Suppl 2):S9-15.
31. Babos MB, Grady B, Wisnoff W, McGhee C. Pathophysiology of pain. *Dis Mon.* 2013 Oct;59(10):330-58.
32. Jolad SD, Lantz RC, Solyom AM, Chen GJ, Bates RB, Timmermann BN. Fresh organically grown ginger (*Zingiber officinale*): composition and effects on LPS-induced PGE2 production. *Phytochemistry.* 2004 Jul;65(13):1937-54.

33. Nosedá R, Burstein R. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. *Pain*. 2013 Dec;154 Suppl 1:S44-53.
34. Bode AM, Dong Z. *The Amazing and Mighty Ginger*. 2011.
35. Bone ME, Wilkinson DJ, Young JR, McNeil J, Charlton S. Ginger root--a new antiemetic. The effect of ginger root on postoperative nausea and vomiting after major gynaecological surgery. *Anaesthesia*. 1990 Aug;45(8):669-71.

## APÊNDICE E – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está convidado (a) a participar da pesquisa chamada “Potencial do gengibre (*Zingiber officinale*) no tratamento da migrânea”

Essa pesquisa será desenvolvida com o objetivo de avaliar a eficácia do gengibre como tratamento adicional na crise de enxaqueca (ou migrânea). O uso de tratamento complementar e alternativo tem se tornado uma prática cada vez mais frequente entre os pacientes que possuem dores de cabeça, nesse contexto, o gengibre tem demonstrado ter efeito no alívio da dor relacionado a outras doenças e seu uso como tratamento complementar revelou sua eficácia sem o relato de haver graves efeitos colaterais com o seu consumo. Assim, você receberá quatro cápsulas de 200 mg de extrato seco de gengibre, as quais deverão ser consumidas no início da dor para tratar duas crises de enxaqueca – portanto, serão administrado duas cápsulas por crise – e mais duas cápsulas que poderão ser consumidas uma hora após o consumo da primeira dose caso ocorra alívio insuficiente da dor, sendo uma por crise. Será solicitado que você preencha o diário da dor, anterior a medicação, 30min, 1h, 1h30min e 2h após a medicação, no qual você deverá marcar a melhor opção que se enquadra ao que você estará sentindo em cada um desses momentos. Caso ocorra alívio insuficiente da dor duas horas após a primeira dose do extrato de gengibre, você poderá utilizar outro analgésico. Você deverá observar, durante o período de 48 horas após a medicação, se houve outra crise de enxaqueca e registrar no diário a intensidade e o horário da mesma. O mesmo procedimento deverá ser realizado com o uso de uma cápsula de medicação padrão para tratar outra crise de enxaqueca, diferindo apenas que você só poderá recorrer a outra dose do medicamento no mínimo duas horas após a primeira. Ao final, você terá tratado e registrado no diário: duas crises tratadas com extrato seco de gengibre e uma com medicação padrão convencional oral.

Há o risco mínimo de você sentir azia ou desconforto abdominal devido à suplementação com gengibre, porém esses sintomas são raramente observados com o consumo da quantidade que será ofertada a você.

A participação no estudo é voluntária, não revertendo em benefícios pessoais aos colaboradores. Além disso, frisamos que a qualquer momento você poderá desistir de participar da pesquisa por qualquer motivo. Aos participantes fica assegurado o direito de interromper a sua participação a qualquer momento, sem nenhum ônus (custo) e é garantido o anonimato, ou seja, dados que possam identificar o participante não serão divulgados.

**Consentimento:** Declaro que tive a oportunidade de esclarecer todas as dúvidas em relação à pesquisa, bem como aos objetivos nela propostos. Portanto, concordo em participar do estudo na qualidade de voluntário e autorizo a divulgação dos dados por mim fornecidos desde que assegurado o meu direito à preservação de identidade.

\_\_\_\_\_

Assinatura do participante

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

O projeto acima referido foi discutido e explicado ao participante, com linguagem clara, acessível e apropriada. Asseguro todos os direitos a ele reservado segundo os princípios éticos de pesquisa e deixo à disposição do participante meu endereço e telefone, bem como o do Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais a fim de facilitar o contato e a suspensão de sua participação no estudo.

Lais Bhering Martins (mestranda) [laisbmnutri@gmail.com](mailto:laisbmnutri@gmail.com); Prof. Dra. Adaliene Versiani Matos Ferreira [adaliene@gmail.com](mailto:adaliene@gmail.com); Prof. Dr. Antônio Lúcio Teixeira Junior [altexr@gmail.com](mailto:altexr@gmail.com); Prof. Dra. Luana Caroline dos Santos [luanacs@ig.com.br](mailto:luanacs@ig.com.br); Prof. Dr. Gilberto Simeone Henriques [gilberto.simeone@gmail.com](mailto:gilberto.simeone@gmail.com); Thiago Cardoso Vale [thiagocardosovale@hotmail.com](mailto:thiagocardosovale@hotmail.com)

COEP UFMG: Av. Antônio Carlos, 6627.Unidade Administrativa II, 2º andar, sala 2005. Campus Pampulha, Belo Horizonte, MG. CEP: 31270-901. Tel: (31) 34094592. E-mail: [coep@prpq.ufmg.br](mailto:coep@prpq.ufmg.br)

## APÊNDICE F – DIÁRIO DA ENXAQUECA

**DIA 1**

**Diário da dor**

HORA	DOR			MEDICAMENTO	EFEITO COLATERAL
	Leve	Moderada	Forte		
1:00					
2:00					
3:00					
4:00					
5:00					
6:00					
7:00					
8:00					
9:00					
10:00					
11:00					
12:00					
13:00					
14:00					
15:00					
16:00					
17:00					
18:00					
19:00					
20:00					
21:00					
22:00					
23:00					
00:00					

Nome: \_\_\_\_\_

### Instruções

- 1- Nos dias em que houver crises de enxaqueca, você deve marcar um “x” na coluna que indica a intensidade da dor e nas linhas que indicam as horas em que a dor permaneceu (desde o momento em que começou até o momento em que acabou).
- 2- Se houver variação na intensidade da dor, marcar na coluna correspondente a intensidade observada a cada hora.
- 3- Na coluna “MEDICAMENTO” você deve anotar o medicamento (nome e dose) utilizado na linha correspondente ao horário em que consumiu a dose.

**CONSIDERE COMO DOR:** **Fraca** – não interfere nas atividades diárias.

**Moderada** – interfere nas atividades diárias, mas não impede.

**Forte** – impede atividades diárias.

Na coluna “EFEITO COLATERAL”, você deve anotar os efeitos colaterais observados nos horários em que ocorreram.



## ANEXOS

### ANEXO A - MIGRAINE DISABILITY TEST - MIDAS

1. Quantos dias inteiros de trabalho ou escola você perdeu, nos últimos 3 meses, por causa de suas dores de cabeça?
2. Em quantos dias, nos últimos 3 meses, seu rendimento no trabalho ou na escola estava reduzido em pelo menos 50% (pela metade ou mais), por causa de suas dores de cabeça? (Não inclua os dias que você contou na questão 1, onde o dia inteiro de trabalho ou aula foi perdido)
3. Em quantos dias inteiros, nos últimos 3 meses, você não foi capaz de executar serviços domésticos (trabalho em casa) por causa de suas dores de cabeça?
4. Em quantos dias, nos últimos 3 meses, seu rendimento nos serviços domésticos foi reduzido em pelo menos 50% (pela metade ou mais), por causa de suas dores de cabeça? (Não inclua os dias que você contou na questão 4, quando você não pôde fazer o trabalho de casa)
5. Em quantos dias, nos últimos 3 meses, você deixou de participar de atividades familiares, sociais ou de lazer, por causa de suas dores de cabeça?

O Escore Total do MIDAS é obtido com a soma dos dias perdidos nas cinco perguntas que o compõem. O grau de incapacidade é classificado de acordo com o Escore Total correspondendo a quatro categorias:

0 a 5 = Grau I – Nenhuma ou pouca incapacidade

6 a 10 = Grau II – Leve incapacidade

11 a 20 = Grau III – Moderada incapacidade

21 ou + = Grau IV – Intensa incapacidade.

## ANEXO B – HEADACHE IMPACT TEST, VERSÃO 6 – HIT-6

# HIT-6™

# TESTE DO IMPACTO DA DOR DE CABEÇA



Este questionário foi elaborado para lhe ajudar a descrever e informar a maneira como você se sente e o que não pode fazer por causa de suas dores de cabeça.

Para cada pergunta, por favor, faça um "X" no quadrado que corresponde à sua resposta.

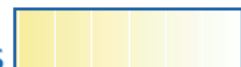
<b>1</b>	Quando você tem dor de cabeça, com que frequência a dor é forte?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Nunca	Raramente	Às vezes	Com muita frequência	Sempre
<b>2</b>	Com que frequência as dores de cabeça limitam sua capacidade de realizar suas atividades diárias habituais, incluindo cuidar da casa, trabalho, estudos, ou atividades sociais ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Nunca	Raramente	Às vezes	Com muita frequência	Sempre
<b>3</b>	Quando você tem dor de cabeça, com que frequência você gostaria de poder se deitar para descansar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Nunca	Raramente	Às vezes	Com muita frequência	Sempre
<b>4</b>	Durante as últimas 4 semanas, com que frequência você se sentiu cansado(a) demais para trabalhar ou para realizar suas atividades diárias, por causa de suas dores de cabeça?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Nunca	Raramente	Às vezes	Com muita frequência	Sempre
<b>5</b>	Durante as últimas 4 semanas, com que frequência você sentiu que não estava mais agüentando ou se sentiu irritado(a) por causa de suas dores de cabeça ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Nunca	Raramente	Às vezes	Com muita frequência	Sempre
<b>6</b>	Durante as últimas 4 semanas, com que frequência suas dores de cabeça limitaram sua capacidade de se concentrar em seu trabalho ou em suas atividades diárias?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Nunca	Raramente	Às vezes	Com muita frequência	Sempre



Para calcular o seu resultado, some por colunas os pontos das respostas.

Por favor, mostre ao seu médico os resultados do seu teste (HIT-6).

Total de Pontos



Quanto mais alto o total de pontos maior é o impacto da dor de cabeça em sua vida.

A faixa de pontos varia entre 36-78.

## ANEXO C - INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK - BDI

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) próximo à afirmação, em cada grupo, que descreve **melhor** a maneira que você tem se sentido na **última semana, incluindo hoje**. Se várias afirmações num grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. **Tome cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer sua escolha.**

<b>1</b>	0 Não me sinto triste 1 Eu me sinto triste 2 Estou sempre triste e não consigo sair disto 3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar	<b>7</b>	0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo 1 Estou decepcionado comigo mesmo 2 Estou enojado de mim 3 Eu me odeio
<b>2</b>	0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro 1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro 2 Acho que nada tenho a esperar 3 Acho o futuro sem esperanças e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar	<b>8</b>	0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros 1 Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros 2 Eu me culpo sempre por minhas falhas 3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece
<b>3</b>	0 Não me sinto um fracasso 1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum 2 Quando olho pra trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos 3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso	<b>9</b>	0 Não tenho quaisquer idéias de me matar 1 Tenho idéias de me matar, mas não as executaria 2 Gostaria de me matar 3 Eu me mataria se tivesse oportunidade
<b>4</b>	0 Tenho tanto prazer em tudo como antes 1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes 2 Não encontro um prazer real em mais nada 3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo	<b>10</b>	0 Não choro mais que o habitual 1 Choro mais agora do que costumava 2 Agora, choro o tempo todo 3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo que o queria
<b>5</b>	0 Não me sinto especialmente culpado 1 Eu me sinto culpado grande parte do tempo 2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo 3 Eu me sinto sempre culpado	<b>11</b>	0 Não sou mais irritado agora do que já fui 1 Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava 2 Agora, eu me sinto irritado o tempo todo 3 Não me irrito mais com coisas que costumavam me irritar
<b>6</b>	0 Não acho que esteja sendo punido 1 Acho que posso ser punido 2 Creio que vou ser punido 3 Acho que estou sendo punido	<b>12</b>	0 Não perdi o interesse pelas outras pessoas 1 Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar 2 Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas 3 Perdi todo o interesse pelas outras pessoas

<b>13</b>	<p>0 Tomo decisões tão bem quanto antes</p> <p>1 Adio as tomadas de decisões mais do que costumava</p> <p>2 Tenho mais dificuldades de tomar decisões do que antes</p> <p>3 Absolutamente não consigo mais tomar decisões</p>	<b>18</b>	<p>0 O meu apetite não está pior do que o habitual</p> <p>1 Meu apetite não é tão bom como costumava ser</p> <p>2 Meu apetite é muito pior agora</p> <p>3 Absolutamente não tenho mais apetite</p>
<b>14</b>	<p>0 Não acho que de qualquer modo pareço pior do que antes</p> <p>1 Estou preocupado em estar parecendo velho ou sem atrativo</p> <p>2 Acho que há mudanças permanentes na minha aparência, que me fazem parecer sem atrativo</p> <p>3 Acredito que pareço feio</p>	<b>19</b>	<p>0 Não tenho perdido muito peso se é que perdi algum recentemente</p> <p>1 Perdi mais do que 2 quilos e meio</p> <p>2 Perdi mais do que 5 quilos</p> <p>3 Perdi mais do que 7 quilos</p> <p>Estou tentando perder peso de propósito, comendo menos: Sim _____ Não _____</p>
<b>15</b>	<p>0 Posso trabalhar tão bem quanto antes</p> <p>1 É preciso algum esforço extra para fazer alguma coisa</p> <p>2 Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa</p> <p>3 Não consigo mais fazer qualquer trabalho</p>	<b>20</b>	<p>0 Não estou mais preocupado com a minha saúde do que o habitual</p> <p>1 Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estômago ou constipação</p> <p>2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa</p> <p>3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa</p>
<b>16</b>	<p>0 Consigo dormir tão bem como o habitual</p> <p>1 Não durmo tão bem como costumava</p> <p>2 Acordo 1 a 2 horas mais cedo do que habitualmente e acho difícil voltar a dormir</p> <p>3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir</p>	<b>21</b>	<p>0 Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo</p> <p>1 Estou menos interessado por sexo do que costumava</p> <p>2 Estou muito menos interessado por sexo agora</p> <p>3 Perdi completamente o interesse por sexo</p>
<b>17</b>	<p>0 Não fico mais cansado do que o habitual</p> <p>1 Fico cansado mais facilmente do que costumava</p> <p>2 Fico cansado em fazer qualquer coisa</p> <p>3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa</p>		

## ANEXO D - INVENTÁRIO DE ANSIEDADE DE BECK - BDI

Abaixo está uma lista de sintomas comuns de ansiedade. Por favor, leia cuidadosamente cada item da lista. Identifique o quanto você tem sido incomodado por cada sintoma durante a **última semana, incluindo hoje**, colocando um "x" no espaço correspondente, na mesma linha de cada sintoma.

	<b>Absolutamente não</b>	<b>Levemente</b> Não me incomodou muito	<b>Moderadamente</b> Foi muito desagradável mas pude suportar	<b>Gravemente</b> Difícilmente pude suportar
1. Dormência ou formigamento				
2. Sensação de calor				
3. Tremores nas pernas				
4. Incapaz de relaxar				
5. Medo que aconteça o pior				
6. Atordoado ou tonto				
7. Palpitação ou aceleração do coração				
8. Sem equilíbrio				
9. Aterrorizado				
10. Nervoso				
11. Sensação de sufocação				
12. Tremores nas mãos				
13. Trêmulo				
14. Medo de perder o controle				
15. Dificuldade de respirar				
16. Medo de morrer				
17. Assustado				
18. Indigestão ou desconforto no abdômen				
19. Sensação de desmaio				
20. Rosto afogueado				
21. Suor (não devido ao calor)				

0 = absolutamente não; 1 = levemente; 2 = moderadamente; 3 = gravemente.

INTERPRETAÇÃO: 0-7: AUSENTE OU ANSIEDADE MÍNIMA; 8-15: Leve; 16-25:

Moderada; 26-63: Grave.

## ANEXO E – LAUDO TÉCNICO DO EXTRATO SECO DE GENGIBRE



## LAUDO DE ANÁLISES

05.06.14

## GENGIROL

Cliente - AMPHORA LTDA  
 Quantidade - 2,000 KG  
 Data de Fabricação - 02/08/2013  
 Data de Validade - 01/08/2015  
 Lote Interno - 0000000857

Nota Fiscal - 053491 02/06/2014

Lote do Fornecedor - SXC0130802  
 Procedência - CHINA

gingibre ext seco

Nome Químico/ou Botânico - ZINGIBER OFFICINALE ROSCOE ✓  
 Classe Terapêutica - N/A  
 Peso Molecular - N/A  
 DCB - N/A

Fórmula Molecular - N/A  
 CAS - N/A

ARMAZENAR EM TEMPERATURA ENTRE 15 -30°C E UMIDADE RELATIVA DO AR ENTRE 40 -75%  
 ACONDICIONAR EM RECIPIENTES HERMETICAMENTE FECHADOS AO ABRIGO DA LUZ DIRETA E EM LOCAL SECO E AREJADO.

(*)	Análise / Componentes	Especificações	Resultados das Análises
<b>PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS</b>			
	*TEOR (HPLC)	10:1 PADRONIZADO 5% GINGEROL - 2,89% 6-GINGEROL ←	CONFORME ✓
	**APARÊNCIA	PÓ	CONFORME
	**ODOR	CARACTERÍSTICO	CONFORME
	**SABOR	CARACTERÍSTICO	CONFORME
	*GRANULOMETRIA	100% MALHA 80	CONFORME
	**PERDA POR DESSECAÇÃO	< OU = 5,0%	3,09%
	**METAIS PESADOS	< OU = 10 PPM	< 10 PPM
	*PESTICIDAS	NEGATIVO	NEGATIVO
	*CINZAS	< OU = 10%	5,29%
	*SOLVENTE DE EXTRAÇÃO	ETANOL E ÁGUA	CONFORME
	**ANÁLISES MICROBIOLÓGICAS	-	-
	CONTAGEM TOTAL DE BACTERIAS	MÁXIMO 2000 UFC/G	< 2000 UFC/G
	FUNGOS E LEVEDURAS	MÁXIMO 200 UFC/G	< 200 UFC/G
	SALMONELLA/10G	AUSENTE	AUSENTE
	P.AERUGINOSA	AUSENTE	AUSENTE
	S.AUREUS	AUSENTE	AUSENTE
	E.COLI	AUSENTE	AUSENTE

## Especificações e resultados de acordo com o Fabricante/Fornecedor

\*ESPECIFICAÇÕES E RESULTADOS DE ACORDO COM FABRICANTE

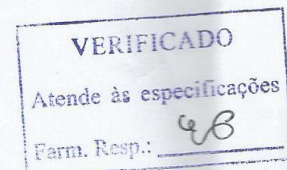
\*\*ESPECIFICAÇÕES FÍSICO-QUÍMICAS E MICROBIOLÓGICAS DE ACORDO COM DESENVOLVIMENTO LOCAL E F.B. 5ª EDIÇÃO

## CONCLUSÃO(X) APROVADO

Informação Técnica - (\*) Os ensaios assinalados foram realizados pelo controle de qualidade do Fabricante/Fornecedor.

Anna Cristina Leal Marra  
 Responsável Técnica  
 CRI-004870

Documento assinado eletronicamente.



IDEALFARMA IND. E COM. PROD. FARM. LTDA

RUA 09, QD 13-C MODULO 7 E 8-DAIA-ANAPOLIS - GO - 75113600 - Fone (62)3316-1288 - Fax (62) 3937-8658

**ANEXO F – CARTAS DE APROVAÇÃO DO COEP DA UFMG**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE – 28236814.3.0000.5149

Interessado(a): **Profa. Adaliene Versiani Matos Ferreira**  
Departamento de Nutrição  
Escola de Enfermagem- UFMG

**DECISÃO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 30 de abril de 2014, o projeto de pesquisa intitulado "**Potencial do gengibre (Zingiber Officinale) no tratamento da migrânea**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.



**Profa. Maria Teresa Marques Amaral**  
Coordenadora do COEP-UFMG



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE - 0311.0.203.000-11

Interessado(a): Profa. Adaliene Versiani Matos Ferreira  
Departamento de Enfermagem Básica  
Escola de Enfermagem - UFMG

#### DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 03 de agosto de 2011, o projeto de pesquisa intitulado **"Associação entre o consumo de diferentes componentes dietéticos, composição corporal e adipocinas plasmáticas com ocorrência de migrânea"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

Profa. Maria Teresa Marques Amaral  
Coordenadora do COEP-UFMG