

Mediadores inflamatórios envolvidos na fisiopatologia da enxaqueca: uma revisão integrativa

Inflammatory mediators involved in the pathophysiology of migraine: an integrative review

Mediadores inflamatorios involucrados en la fisiopatología de la migraña: una revisión integrativa

Larice Nienkotter¹, Franciane Bobinski²

1. Enfermeira, Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL). Palhoça-SC, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0001-9854-0974>

2. Fisioterapeuta, Doutora em Neurociências, Professora do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Laboratório de Neurociências Experimental (LaNEx), UNISUL. Palhoça-SC, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-3537-1712>

Resumo

Introdução. A enxaqueca é caracterizada como um distúrbio neurológico que atinge cerca de 10% da população adulta globalmente. A população afetada sofre com uma dor pulsátil, que apresenta intensidade variada, e pode estar associada a náuseas, vômitos, foto e/ou fonofobia e sensibilidade a odores. Algumas citocinas têm sido associadas a patogênese da dor de cabeça na enxaqueca. Estudos evidenciam que os níveis plasmáticos de citocinas pró e anti-inflamatórias flutuaram significativamente em pacientes com enxaqueca. **Objetivo.** Revisar e identificar na literatura os valores basais dos principais mediadores inflamatórios envolvidos na fisiopatologia da enxaqueca em adultos de ambos os sexos. **Método.** Realizada uma pesquisa bibliográfica, do tipo revisão integrativa da literatura, com busca dos artigos na plataforma de base de dados PubMed. **Resultados.** Os achados revelaram que os mediadores inflamatórios: IL-6, TNF, CGRP, PCR, IL-1B, TGF- β 1 tiveram concentrações aumentadas em pacientes com enxaqueca, a IL-10 e IL-8 apresentam resultados controversos e sugerem a necessidade de novos estudos com uma análise mais aprofundada. **Conclusão.** O resultado comparativo dos valores basais das citocinas em pacientes com enxaqueca e controle saudáveis sugerem que elas podem estar ligadas a neuroinflamação que ocorre na enxaqueca. **Unitermos.** Citocinas; enxaqueca, inflamação

Abstract

Introduction. Migraine is characterized as a neurological disorder that affects approximately 10% of the global adult population. Affected individuals experience pulsating pain of varying intensity, often accompanied by symptoms such as nausea, vomiting, photophobia, and/or phonophobia, as well as sensitivity to odors. Certain cytokines have been associated with the pathogenesis of migraine headache. Studies have shown that plasma levels of pro- and anti-inflammatory cytokines fluctuate significantly in migraine patients. **Objective.** To review and identify in the literature the baseline values of the main inflammatory mediators involved in the pathophysiology of migraine in adults of both sexes. **Method.** A bibliographic search was conducted, employing an integrative literature review approach, with articles retrieved from the PubMed database platform. **Results.** The findings revealed that the inflammatory mediators: IL-6, TNF, CGRP, CRP, IL-1B, TGF- β 1 had increased concentrations in migraine patients, while IL-10 and IL-8 showed controversial results, suggesting the need for further studies with a more in-depth analysis. **Conclusion.** The comparative result of baseline cytokine values in migraine patients and healthy controls suggests they may be linked to the neuroinflammation that occurs in migraine.

Keywords. Cytokines; migraine; inflammation

Resumen

Introducción. La migraña se caracteriza como un trastorno neurológico que afecta aproximadamente al 10% de la población adulta mundial. Las personas afectadas experimentan un dolor pulsátil de intensidad variable, a menudo acompañado de síntomas como náuseas, vómitos, fotofobia, fonofobia y sensibilidad a los olores. Algunas citocinas han sido asociadas con la patogénesis del dolor de cabeza en la migraña. Estudios han evidenciado que los niveles plasmáticos de citocinas pro y antiinflamatorias fluctúan significativamente en pacientes con migraña. **Objetivo.** Revisar e identificar en la literatura los valores basales de los principales mediadores inflamatorios involucrados en la fisiopatología de la migraña en adultos de ambos sexos. **Método.** Se realizó una búsqueda bibliográfica, del tipo revisión integrativa de la literatura, con la búsqueda de artículos en la plataforma de base de datos PubMed. **Resultados.** Los hallazgos revelaron que los mediadores inflamatorios: IL-6, TNF, CGRP, PCR, IL-1B, TGF-β1 tenían concentraciones aumentadas en pacientes con migraña, mientras que IL-10 e IL-8 mostraron resultados controvertidos, sugiriendo la necesidad de nuevos estudios con un análisis más profundo. **Conclusión.** El resultado comparativo de los valores basales de citocinas en pacientes con migraña y controles sanos sugiere que podrían estar relacionados con la neuroinflamación que ocurre en la migraña.

Palabras clave. Citocinas; migraña; inflamación

Trabalho realizado no Laboratório de Neurociência Experimental (LaNEx), Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL). Palhoça-SC, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 31/03/2024

Aceito em: 02/09/2024

Endereço de correspondência: Franciane Bobinski. Laboratório de Neurociências Experimental (LaNEx), Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL). Palhoça-SC, Brasil. CEP 88137-270. Email: franciane.bobinski@animaeducacao.com.br

INTRODUÇÃO

A enxaqueca é caracterizada como um distúrbio neurológico que atinge cerca de 10% da população adulta globalmente¹. Estabelecida como a terceira condição médica mais prevalente no mundo pela Organização Mundial de Saúde, a enxaqueca pode ser extremamente debilitante se não controlada². Um estudo realizado em 2015 no Brasil apontou que a prevalência de pessoas que sofrem enxaqueca ao longo de um ano é de 15,8% (homens 9,0% e mulheres 22,0%). A incapacidade provocada por cefaleias é maior em mulheres e em indivíduos que tem crises por 15 ou mais dias³.

A enxaqueca pode ser descrita como uma cefaleia idiopática que se manifesta por crises recorrentes que podem durar de 4 a 72 horas. A população afetada sofre com uma

dor pulsátil, que apresenta intensidade variada, que pode estar associada a náuseas, vômitos, foto, fonofobia e sensibilidade a odores⁴. A carga emocional e funcional da enxaqueca é alta, e a carga social aumenta com a frequência e gravidade da enxaqueca, com impacto negativo na vida profissional e prejuízo na produtividade no trabalho⁵. Em 2016 o estudo *Global Burden of Disease* (GBD) constatou que a enxaqueca é mais agressiva em pacientes com idade entre 15-49 anos, sendo a causa de 9,5% de anos de vida perdidos por incapacidades em indivíduos dessa faixa etária⁶.

Embora a fisiopatologia da enxaqueca ainda esteja totalmente esclarecida, sabe-se que ocorre uma disfunção nas estruturas subcorticais, que modulam a percepção da ativação do sistema trigeminovascular⁷. A ativação hipotalâmica estimula a ativação do núcleo trigeminocervical, gerando excitabilidade neuronal associada à dor^{8,9}. Sinais enviados por neurônios perivasculares resultam em uma cascata de eventos que provocam a liberação de mediadores inflamatórios vasoativos, inflamação nas meninges e sensibilização de áreas do tronco encefálico¹⁰.

Algumas citocinas têm sido associadas a patogênese da dor de cabeça na enxaqueca como o fator de necrose tumoral (TNF), a interleucina (IL) 1 e a adiponectina, as quais têm sido implicadas na inflamação, modulação do limiar de dor e sensibilização das fibras do nervo trigêmeo. Após a ativação do nervo trigemino seus nociceptores controlam a liberação

de substância P (SP), peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) e óxido nítrico no espaço perivascular. Os níveis plasmáticos de TNF aumentam após o início da dor da enxaqueca, e diminuem progressivamente ao longo do tempo após o início da crise. A literatura evidencia que os níveis de TNF- α e IL-6 podem ser significativamente maiores em pacientes com enxaqueca em comparação com controles saudáveis durante e entre as crises, e os níveis de IL-10 também tendem a ser maiores durante a crise^{10,11}. Durante a crise de dor ocorre o estímulo das meninges provocando a liberação de neurotrofinas como o fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF), sendo assim, a enxaqueca e a liberação do BDNF podem ser um gatilho para futuras crises¹².

Este estudo tem por objetivo revisar e identificar na literatura os valores basais dos principais mediadores inflamatórios envolvidos na fisiopatologia da enxaqueca, em adultos de ambos os sexos.

MÉTODO

Desenho do estudo

A pesquisa trata-se de uma revisão integrativa sobre os mediadores inflamatórios envolvidos na fisiopatologia da enxaqueca.

Estratégia de busca e elegibilidade

A busca eletrônica foi realizada nas bases de dados do Medline (PubMed), nos idiomas de publicação: português,

inglês ou espanhol sem restrições quanto ao ano. A estratégia de busca incluiu os seguintes termos: ("Migraine") AND ("inflammatory mediators" OR "IL-1" OR "IL-6" OR "TNF" OR "IL-10" OR "BDNF" OR "IL-8" OR "IL-1ra" OR "inflammatory cytokines" OR "cytokines" OR "inflammatory peptides" OR "neuropeptides" OR "CGRP" OR "Substance P") AND ("observational study" OR "clinical trial") NOT "Review"). As buscas foram realizadas em setembro de 2023.

Inicialmente os títulos e resumos foram avaliados para garantir que os artigos atendessem aos critérios de elegibilidade predefinidos, os quais foram: sendo estudos observacionais e/ou ensaios clínicos de pacientes com enxaqueca comparados a um grupo controle sem enxaqueca, idade entre 18-60 anos, de ambos os sexos, que mensure a concentração basal de mediadores inflamatórios e apresentasse o valor de P da comparação basal dos grupos enxaqueca vs. controle, sem restrição de data de publicação, em português, inglês ou espanhol. Os artigos completos que não atenderam aos critérios de elegibilidade foram excluídos.

Extração e gerenciamento de dados

Os dados extraídos dos estudos incluídos foram: título, nome do primeiro autor e ano de publicação, idade e sexo dos pacientes, tipo de mediador, concentração basal do mediador inflamatório avaliado, valor de P e características da enxaqueca.

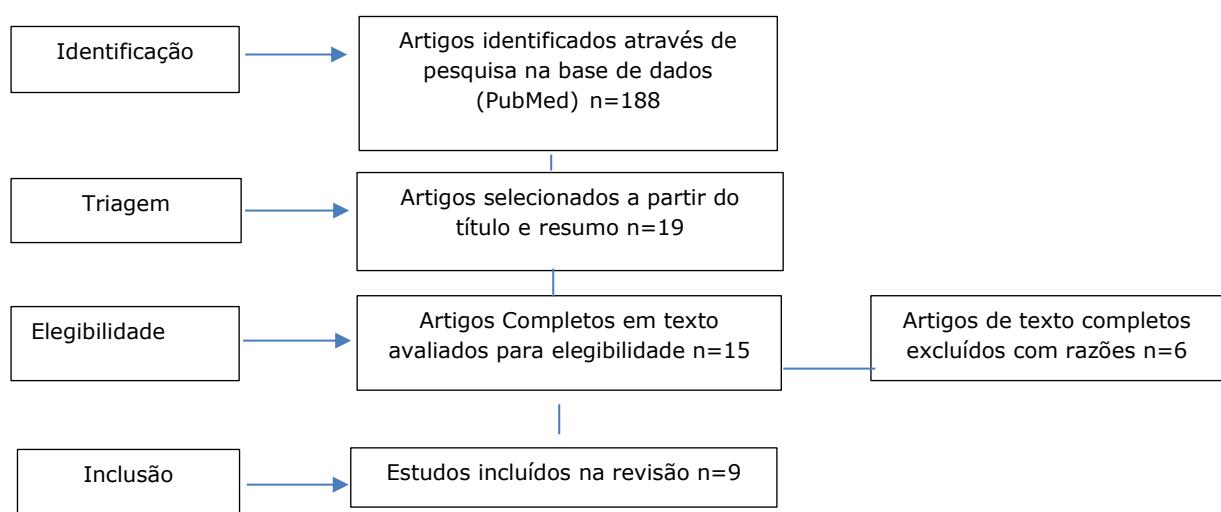
RESULTADOS

Seleção dos estudos

O Fluxograma dessa revisão integrativa está mostrado na Figura 1. Foram encontrados um total de 188 artigos na pesquisa da base de dados PubMed. Após a triagem a partir do título e resumos, 19 artigos foram selecionados e avaliados para elegibilidade e quatro foram excluídos por não atenderem os critérios determinados nessa revisão. Um total de 15 artigos foram avaliados para leitura de texto completo e seis foram excluídos por não apresentarem os dados necessários para entrar na pesquisa. Resultando na inclusão de nove artigos.

O Quadro 1 apresenta a síntese de artigos incluídos na revisão integrativa. O Quadro 2 apresenta a comparação dos mediadores inflamatórios dos grupos de pacientes com enxaqueca vs. grupo controle.

Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos.



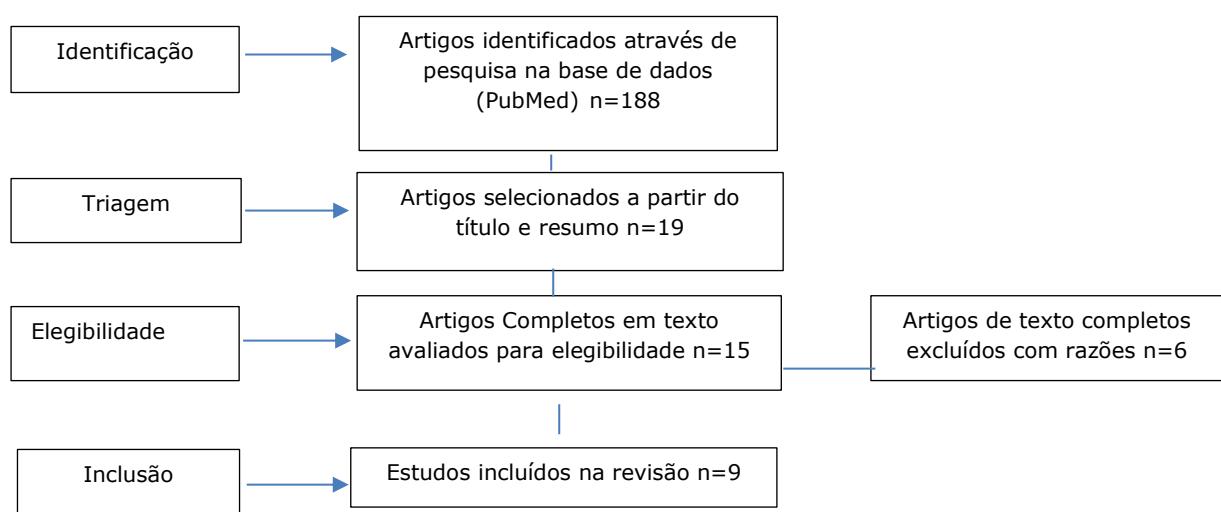
RESULTADOS

Seleção dos estudos

O Fluxograma dessa revisão integrativa está mostrado na Figura 1. Foram encontrados um total de 188 artigos na pesquisa da base de dados PubMed. Após a triagem a partir do título e resumos, 19 artigos foram selecionados e avaliados para elegibilidade e quatro foram excluídos por não atenderem os critérios determinados nessa revisão. Um total de 15 artigos foram avaliados para leitura de texto completo e seis foram excluídos por não apresentarem os dados necessários para entrar na pesquisa. Resultando na inclusão de nove artigos¹³⁻²¹.

O Quadro 1 apresenta a síntese de artigos incluídos na revisão integrativa. O Quadro 2 apresenta a comparação dos mediadores inflamatórios dos grupos de pacientes com enxaqueca vs. grupo controle.

Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos.



Quadro 1. Apresentação da síntese de artigos incluídos na revisão integrativa.

Autor/Ano	Mediador inflamatório	Técnica	Objetivos dos estudos
Shimomura <i>et al.</i> 1991 ¹³	IL-2	ELISA	O estudo realizou a investigação das funções imunes celulares em pacientes com dor de cabeça crônica, medindo a concentração de IL-2 no soro de pacientes com enxaqueca, pacientes com cefaleia do tipo tensional e controles saudáveis.
Fidan <i>et al.</i> 2006 ¹⁴	IL-6, IL-10	ELISA	O estudo teve como objetivo determinar a eficiência das citocinas, quimiocinas e óxido nítrico (NO) na fisiopatologia da enxaqueca. Foram investigados os níveis de citocinas, quimiocinas e NO no soro de pacientes com enxaqueca e controles saudáveis.
Koçer <i>et al.</i> 2009 ¹⁵	IL-6	ELISA	Este estudo investigou os níveis de interleucina-6 (IL-6) em pacientes com enxaqueca, especialmente aqueles que estavam utilizando topiramato (TPM) para a prevenção da enxaqueca. Os níveis de IL-6 foram medidos e comparados com os de controles saudáveis sem enxaqueca da mesma região.
Güzel <i>et al.</i> 2013 ¹⁶	PCR e TGF- β 1	CRP por Imunoensaio TGF- β 1 por ELISA	Estudo avaliou o poder discriminatório dos níveis séricos de proteína C-reativa (PCR) e fator de crescimento transformador beta 1 (TGF- β 1) em pacientes que se apresentaram na clínica com dores de cabeça, enxaquecosas com ou sem aura visual.
Wang <i>et al.</i> 2015 ¹⁷	IL-6 durante a crise e fora da crise	ELISA	Para investigar as associações dos níveis séricos da molécula de adesão intercelular-1 (ICAM1) e da citocina pró-inflamatória interleucina-6 (IL-6) com a enxaqueca e seus subtipos, e estudar a correlação entre eles nesta condição.
Duarte <i>et al.</i> 2015 ¹⁸	IL-8	ELISA	Foram realizados estudos sobre os níveis interictais de quimiocinas e sua associação com parâmetros clínicos e comorbidades psiquiátricas em pacientes com enxaqueca em comparação com controle.
Oliveira <i>et al.</i> 2017 ¹⁹	TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10	Citometria de fluxo	Estudo realizou a avaliação dos escores de humor, aptidão cardiorrespiratória (VO2Pico), e concentrações plasmáticas de TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 entre crises em mulheres com enxaqueca episódica com/sem aura, sem uso de medicamentos preventivos, e em mulheres saudáveis recrutadas do Hospital São Paulo e da comunidade local.
Han 2019 ²⁰	IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α CGRP	ELISA	Analisa-se a relação entre o CGRP e citocinas durante os ataques de dor de cabeça para explorar o possível mecanismo da enxaqueca.
Cowan <i>et al.</i> 2021 ²¹	TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10 PCR	ELISA	Esse estudo avaliou se os biomarcadores da barreira sanguínea líquido cefalorraquidiano (LCR) diferem na enxaqueca episódica (EE) ou enxaqueca crônica (EC) em comparação com controles.

Elisa=Ensaio de Imunoabsorção Enzimática; IL-2=Interleucina-2; IL-6=Interleucina-6; IL-10= Interleucina-10; IL-8= Interleucina-8; IL-1 β = Interleucina 1 beta; TNF= Fator de Necrose Tumoral Alfa; PCR=Proteína C Reativa; CGRP= Peptídeo Relacionado ao Gene da Calcitonina; TGF-B1=fator de crescimento transformador beta1.

Quadro 2. Comparação dos mediadores inflamatórios dos grupos de pacientes com enxaqueca vs. grupo controle.

Autores	Características dos grupos experimentais	Mediador inflamatório	Grupos com Enxaqueca			Grupo Controle			Valor de P
			Média	DP ou EPM*	N	Média	DP ou EPM*	N	
Shirmomura et al. ¹³	Enxaqueca sem aura (5 homens e 8 mulheres, idade média: 32,8 anos). Grupo controle (15 homens e 28 mulheres, idade média 41,6 anos).	IL-2 (U/ml)	2,29	2,6	13	3,18	1,8	43	<0,05
Fidan et al. ¹⁴	Grupo enxaqueca: 20 homens e 5 mulheres. 7 participantes apresentavam aura e 18 não. Idade média do grupo é 40 anos. O grupo de controle saudável tinha a mesma média de idade e proporção de sexo que os pacientes.	IL-6 pg/mL	13,73	7,50	25	2,04	2,65	25	<0,05
		IL-10 pg/mL	8,34	8,51	25	2,12	1,53	25	>0,05
Koçer et al. ¹⁵	Pacientes com enxaqueca crônica. A idade média dos participantes foi de $33,11 \pm 11,14$ anos. Os controles saudáveis foram pareados por idade e sexo.	IL-6 pg/mL	44,09	59,19	43	8,60	7,36	45	0,001
Güzel et al. ¹⁶	Grupo enxaqueca: 51 pacientes (15 homens e 30 mulheres) com idade média de $36,62 \pm 2,65$ anos. (27 com aura e 24 sem aura; foram comparados com 27 indivíduos saudáveis.	PCR mg/dL Com aura	1,562	0,72	27	0,350	0,16	27	<0,001
		PCR mg/dL Sem aura	1,120	0,28	24	0,350	0,16	27	<0,001
		TGF-β1 mg/dL Com aura	0,457	0,11	27	0,370	0,10	27	0,021
		TGF-β1 mg/dL Sem aura	0,370	0,10	27	0,370	0,10	27	0,010
Wang et al. ¹⁷	O grupo de enxaqueca era composto por 103 indivíduos, idade média = $25,02 \pm 8,69$ anos diagnosticados consecutivamente. 72 tinham enxaqueca sem aura e 31 tinham enxaqueca com aura. O grupo de controle consistiu em 100 voluntários e trabalhadores pareados por idade e gênero (59 mulheres e 41 homens, idade média = $24,24 \pm 8,48$ anos)	IL-6 pg/ml Fora da crise	53,36	22,59	103	23,14	10,64	100	<0,001
		IL-6 pg/ml Durante a crise	54,57	22,01	103	23,14	10,64	100	<0,001
Duarte et al. ¹⁸	Grupo enxaqueca: 49 sendo 14 dos classificados como tendo enxaqueca crônica, 35 com enxaqueca episódica e 8 com aura. A idade média foi de $42,5 \pm 14,3$ sendo 43 mulheres e 3 homens. Os controles, pareados por gênero e idade.	IL-8 pg/mL	456,8	218,5	49	343	151,4	49	<0,05
Oliveira et al. ¹⁹	37 mulheres com idade média de 34 ± 10 . Divididas em grupos (Controle, n=17; Enxaqueca episódica com/sem aura n=20) não apresentaram diferenças na idade.	IL-6 pg/ml	0,6	0,6	20	1,6	1,1	17	<0,001
		TNF-α pg/ml	1,7	0,5	20	1,2	0,2	17	0,009
		IL-8 pg/ml	0,7	0,5	20	1,6	0,3	17	<0,001
		IL-10 pg/ml	0,7	0,5	20	1,8	0,1	17	<0,001

Quadro 2 (cont.). Comparação dos mediadores inflamatórios dos grupos de pacientes com enxaqueca vs. grupo controle.

Autores	Características dos grupos experimentais	Mediador inflamatório	Grupos com Enxaqueca			Grupo Controle			Valor de P
			Média	DP ou EPM*	N	Média	DP ou EPM*	N	
Han ²⁰	47 pacientes no grupo enxaqueca com/sem aura (26 mulheres e 21 homens, idade média = $35,2 \pm 9,3$ anos) e 38 voluntários saudáveis (22 mulheres e 16 homens, idade média = $32,4 \pm 6,1$ anos).	IL-1 β (pg/ml)	24,6	12,6*	47	3,4	1,4*	38	<0,05
		IL-2 (pg/ml)	452,1	110,1*	47	430,7	44,4*	38	>0,05
		IL-6 (pg/ml)	206,6	111,3*	47	2,8	0,56*	38	<0,05
		IL-10(pg/ml)	6,6	1,9*	47	7,2	1,3*	38	>0,05
		TNF- α (pg/ml)	105,3	45,6*	47	30,7	13,8*	38	<0,05
		CGRP (pg/ml)	80,5	22,3*	47	29,5	8,8*	38	<0,05
Cowan et al. ²¹	Grupo enxaqueca:20 sem aura, 6 com aura e 16 com enxaqueca crônica. Grupo: Controles saudáveis. A média de idade dos participantes foi de $45,2 \pm 15,9$ anos.	IL-6 (pg/mL)	2,4	1,7	42	2,1	1,2	14	0,509
		IL-8 (pg/mL)	16,5	10,9	42	12,0	5,5	14	0,209
		IL-10(pg/mL)	1,1	0,4	42	1,6	0,9	14	0,031
		TNF- α (pg/mL)	6,9	1,7	42	6,5	1,6	14	0,461
		CRP (pg/mL)	2,0	0,7	42	2,7	1,0	14	0,948

DISCUSSÃO

A enxaqueca se manifesta através de crises recorrentes de dor. A dor é um dos sinais clássicos do processo inflamatório, pois provoca a sensibilização dos nociceptores. Essa sensibilização provoca hiperalgesia ou alodinia em humanos, que podem estar envolvidos na percepção da dor. As citocinas pró e anti-inflamatórias e quimiocinas são responsáveis por modular a intensidade da resposta inflamatória e desencadear a liberação de mediadores finais que são responsáveis pela dor inflamatória²². Sendo assim, pode-se constatar que as citocinas desempenham um papel importante nas crises de enxaqueca pois podem estar ligadas ao processo de inflamação e dor através da ativação e da sensibilização de nociceptores meníngeos.

Nesta revisão integrativa, analisamos uma variedade de estudos relacionados aos níveis séricos de IL-6 em pacientes com enxaqueca e controles saudáveis. A síntese dos achados

revelou aumento dos níveis séricos de IL-6 em pacientes com enxaqueca comparados aos pacientes controles¹⁴⁻²⁰. Foram observadas consistentes semelhanças entre os estudos, destacando a relevância da IL-6 na fisiopatologia da enxaqueca. Essa Citocina apresenta a função de mediadora da dor, provocando atividade ectópica em neurônios aferentes primários nociceptivos, induzindo hiperalgesia²³. Esses resultados corroboram com os achados de outras revisões de literatura e sugerem a presença de neuroinflamação na enxaqueca^{24,25}.

A IL-10 é secretada por células T e B ativadas, por macrófagos e por mastócitos, induz a produção de anticorpos e apresenta perfil anti-inflamatório inibindo a secreção de IL-1 β , IL-6 e TNF- α ²⁶. Esta revisão integrativa revelou resultados controversos nos estudos analisados sobre os níveis séricos de IL-10. Enquanto alguns estudos sugerem aumento dos níveis séricos de IL-10 em pacientes com enxaqueca^{14,20}, outros evidenciam valores maiores de IL-10 nos controles saudáveis^{19,21}. Outra revisão da literatura encontrou que os níveis da IL-10 foram semelhantes ou até mesmo diminuídos entre as crises de dor, e evidenciou que as divergências encontradas podem ser atribuídas a fase da enxaqueca em que foram realizadas as coletas do sangue para a análise²⁵.

Um estudo identificou redução da IL-2 em pacientes com enxaqueca comparados aos saudáveis, propondo que um nível diminuído de IL-2 pode refletir na modificação de

uma resposta de hipersensibilidade tardia devido ao estresse psicossocial em pacientes com enxaqueca¹³.

Achados dessa revisão mostram que os níveis de CGRP, TNF- α , IL-1 β , são mais elevados nos pacientes com enxaqueca^{19,20}. O neuropeptídeo CGRP é liberado após estimulação do gânglio trigeminal e encontra-se elevado na circulação craniana durante as crises de enxaqueca²⁷. Segundo evidência o CGRP estimula a liberação de citocinas inflamatórias, como o TNF- α , IL-1 β e IL-6 de linfócitos humanos "in vitro"²⁰.

Uma meta-análise identificou níveis elevados de IL-6, IL-8 e TNF- α em pacientes com enxaqueca em comparação a controles saudáveis e níveis elevados de TGF- β 1 durante as crises de enxaqueca em comparação com o período sem dor (interictal)²³, correlacionando-se com achados nesta revisão.

CONCLUSÃO

A fisiopatologia da enxaqueca ainda não é totalmente elucidada, mas sabe-se da complexidade e da multidimensionalidade do papel das citocinas na fisiopatologia da enxaqueca. Os achados dessa revisão revelaram que ao fazer o comparativo dos valores basais das citocinas em pacientes com enxaqueca e controle saudáveis,

Os mediadores inflamatórios: IL-6, TNF, CGRP, PCR, IL-1 β , TGF- β 1 tiveram concentrações aumentados em pacientes com enxaqueca, enquanto IL-2 se mostraram reduzidos. Ainda, IL-10 e IL-8 apresentam resultados

controversos. Por isso, destaca-se a necessidade de novos estudos com uma análise mais aprofundada desses mediadores.

REFERÊNCIAS

1. Martelletti P, Schwedt TJ, Vo P, Ritrovato D, Reilly MC, Naclerio M, et al. Healthcare resource use and indirect costs associated with migraine in Italy: results from the My Migraine Voice survey. *J Med Econ* 2021;24:717-26. <https://doi.org/10.1080/13696998.2021.1925557>
2. Todd C, Lagman-Bartolome AM, Lay C. Women and Migraine: the Role of Hormones. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2018;18:1-6. <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0845-3>
3. Queiroz LP, Silva Junior AA. The prevalence and impact of headache in Brazil. *Headache* 2015;55:32-8. <https://doi.org/10.1111/head.12511>
4. Silberstein SD. Migraine. *Lancet* 2004;363:381-91. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15440-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15440-8)
5. Sumelahti M-L, Sumanen M, Sumanen MS, Tuominen S, Vakkula J, Honkala SM, et al. My Migraine Voice survey: disease impact on healthcare resource utilization, personal and working life in Finland. *J Headache Pain* 2020;21:118. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01185-4>
6. Stovner LJ, Nichols E, Steiner TJ, Abd-Allah F, Abdelalim A, Al-Raddadi RM, 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* 2018;17:954-76. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30322-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30322-3)
7. 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;41:646-67. <https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.2001.041007646.x>
8. Schulte LH, May A. The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain* 2016;139:1987-93. <https://doi.org/10.1093/brain/aww097>
9. Hagen K, Linde M, Steiner TJ, Stovner LJ, Zwart J-A. Risk factors for medication-overuse headache: an 11-year follow-up study. The Nord-Trøndelag Health Studies. *Pain* 2012;153:56-61. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.08.018>
10. Yamanaka G, Suzuki S, Morishita N, Takeshita M, Kanou K, Takamatsu T, et al. Role of neuroinflammation and blood-brain barrier permeability on migraine. *Int J Mol Sci* 2021;22:8929. <https://doi.org/10.3390/ijms22168929>
11. Perini F, D'Andrea G, Galloni E, et al. Plasma cytokine levels in migraineurs and controls. *Headache* 2005;45:926-31. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2005.05135.x>

12. Burgos-Vega CC, Quigley LD, Avona A, Price T, Dussor G. Dural stimulation in rats causes brain-derived neurotrophic factor-dependent priming to subthreshold stimuli including a migraine trigger. *Pain* 2016;157:2722-30.
<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000692>
13. Shimomura T, Araga S, Esumi E, Takahashi K. Decreased serum interleukin-2 level in patients with chronic headache. *Headache* 1991;31:310-3. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.1991.hed3105310.x>
14. Fidan I, Yüksel S, Ymir T, Irkeç C, Aksakal FN. The importance of cytokines, chemokines and nitric oxide in pathophysiology of migraine. *J Neuroimmunol* 2006;171:184-8.
<https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2005.10.005>
15. Koçer A, Memişogulları R, Domaç FM, İlhan A, Koçer E, Okuyucu S, et al. IL-6 levels in migraine patients receiving topiramate. *Pain Pract* 2009;9:375-9. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2009.00301.x>
16. Güzel I, Taşdemir N, Celik Y. Evaluation of serum transforming growth factor β 1 and C-reactive protein levels in migraine patients. *Neurol Neurochirurg Polska* 2013;47:357-62.
<https://doi.org/10.5114/ninp.2013.36760>
17. Wang F, He Q, Ren Z, Li F, Chen W, Lin X, et al. Association of serum levels of intercellular adhesion molecule-1 and interleukin-6 with migraine. *Neurol Sci* 2015;36:535-40.
<https://doi.org/10.1007/s10072-014-2010-3>
18. Duarte H, Teixeira AL, Rocha NP, Domingues RB. Increased interictal serum levels of CXCL8/IL-8 and CCL3/MIP-1 α in migraine. *Neurol Sci* 2015;6:203-8. <https://doi.org/10.1007/s10072-014-1931-1>
19. Oliveira AB, Bachi ALL, Ribeiro RT, Mello MT, Tufik S, Peres MFP. Unbalanced plasma TNF- α and IL-12/IL-10 profile in women with migraine is associated with psychological and physiological outcomes. *J Neuroimmunol* 2017;313:138-44.
<https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2017.09.008>
20. Han D. Association of Serum Levels of Calcitonin Gene-related Peptide and Cytokines during Migraine Attacks. *Ann Indian Acad Neurol* 2019;22:277-81. https://doi.org/10.4103/aian.AIAN_371_18
21. Cowan RP, Gross NB, Sweeney MD, Sagare AP, Montagne A, Arakaki X, et al. Evidence that blood-CSF barrier transport, but not inflammatory biomarkers, change in migraine, while CSF sVCAM1 associates with migraine frequency and CSF fibrinogen. *Headache* 2021;61:536-45.
<https://doi.org/10.1111/head.14088>
22. Verri WA Jr, Cunha TM, Parada CA, Poole S, Cunha FQ, Ferreira SH. Hypernociceptive role of cytokines and chemokines: targets for analgesic drug development? *Pharmacol Ther* 2006;112:116-38.
<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2006.04.001>
23. Empl M, Sostak P, Riedel M, Schwarz M, Müller N, Förderreuther S, et al. Decreased sTNF-RI in migraine patients? *Cephalalgia* inter J

- Headache 2023;23:55-8. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2003.00453.x>
24. Musubire AK, Cheema S, Ray JC, Hutton EJ, Matharu M. Cytokines in primary headache disorders: a systematic review and meta-analysis. J Headache Pain 2023;24:36. <https://doi.org/10.1186/s10194-023-01572-7>
25. Biscetti L, De Vanna G, Cresta E, Bellotti A, Corbelli I, Letizia Cupini M, *et al.* Immunological findings in patients with migraine and other primary headaches: a narrative review. Clin Exp Immunol 2022;207:11-26. <https://doi.org/10.1093/cei/uxab025>
26. Austin PJ, Moalem-Taylor G. The neuro-immune balance in neuropathic pain: involvement of inflammatory immune cells, immune-like glial cells and cytokines. J Neuroimmunol 2010;229:26-50. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2010.08.013>
27. Holzmann B. Modulation of immune responses by the neuropeptide CGRP. Amino Acids 2013;45:1-7. <https://doi.org/10.1007/s00726-011-1161-2>