

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia

Nutrição, dieta e enxaqueca

Maria Isabel Cajé Valdez

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia da Faculdade de Ciências
Farmacêuticas da Universidade de São
Paulo.

Orientador: Prof. Dr. Jarlei Fiamoncini

São Paulo
2024

AGRADECIMENTOS

À minha família, especialmente minha mãe, meu pai e minha irmã, por todo apoio e acolhimento oferecidos, tornando minha jornada sempre mais leve e tranquila.

Aos meus amigos, pela amizade, cumplicidade e momentos vividos ao longo de toda a graduação.

A todos os professores da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP, que contribuíram grandemente para minha formação, por meio de seus ensinamentos, além de serem significativa fonte de inspiração.

Por fim, agradeço ao professor Jarlei, por todo suporte ao longo do desenvolvimento deste trabalho.

RESUMO

VALDEZ, M. I. C. **Nutrição, dieta e enxaqueca**. 2024. 30 p. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2024.

Palavras-chave: Enxaqueca; Dieta; Alimentação; Dor de cabeça incapacitante; Elementos dietéticos.

INTRODUÇÃO: A enxaqueca é uma das principais enfermidades incapacitantes do mundo. Apesar disso, seus mecanismos fisiopatológicos ainda não são completamente compreendidos, visto que se trata de um distúrbio complexo cuja fisiopatologia relaciona fatores genéticos, ambientais, metabólicos e hormonais. Assim, tem-se evidências de que a alimentação e elementos dietéticos podem influenciar manifestações clínicas da doença. **OBJETIVO:** Analisar, por meio de revisão de literatura, a relação existente entre nutrição e enxaqueca, de modo a compreender os elementos dietéticos e mecanismos associados à doença. **METODOLOGIA:** Realizou-se revisão bibliográfica, com o objetivo de sistematizar o conhecimento já existente acerca do tema. Utilizou-se bases de dados de trabalhos científicos, como o PubMed, Google Scholar, Scielo e Scopus. A partir da coleta de dados, realizou-se a análise deles, a fim de se obter evidências sobre a relação entre aspectos nutricionais da dieta e enxaqueca. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Existem estudos que associam determinados alimentos às crises de enxaqueca, de modo que os mais frequentemente relatados são cafeína, chocolate, laticínios, bebidas alcóolicas, glutamato monossódico, adoçantes artificiais (por exemplo, aspartame), frutas e bebidas cítricas e nitritos. Ademais, há evidências de dietas e intervenções nutricionais, a exemplo da dieta cetogênica e da suplementação com riboflavina, com o objetivo de manejar as crises de enxaqueca. **CONCLUSÃO:** Há relação significativa entre a enxaqueca e aspectos nutricionais, de modo que a dieta se torna um pilar importante no tratamento da doença. Apesar disso, ainda há carência de resultados e evidências conclusivas acerca do tema.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	6
1.1. Visão geral da doença.....	6
1.2. Epidemiologia e contexto socioeconômico associados à enxaqueca	7
1.3. Fisiopatologia da doença.....	8
2. OBJETIVO.....	12
3. METODOLOGIA.....	13
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	14
4.1. Gatilhos alimentares.....	14
4.1.1. Cafeína	15
4.1.2. Chocolate.....	17
4.1.3. Álcool	18
4.1.4. Laticínios.....	19
4.1.5. Jejum	19
4.2. Inflamação e enxaqueca	20
4.2.1. Obesidade e enxaqueca	20
4.3. Dietas e intervenções nutricionais.....	21
4.3.1. Dietas de eliminação.....	21
4.3.2. Dietas cetogênicas.....	22
4.3.3. Magnésio	22
4.3.4. Riboflavina (Vitamina B2)	23
4.3.5. Coenzima Q10.....	23
5. CONCLUSÃO.....	25
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26

RELAÇÃO DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1 - Prevalência de enxaqueca em um período de um ano por idade e sexo ajustada para dados demográficos.....8

Figura 2 - Fatores contribuintes e mecanismos de uma crise de enxaqueca10

Tabela 1 - Itens alimentares e gatilhos químicos da enxaqueca.....15

1. INTRODUÇÃO

1.1. Visão geral da doença

A enxaqueca é um distúrbio neurológico caracterizado por dores de cabeça intensas (GAZERANI, 2020), que podem estar acompanhadas de sintomas autonômicos (náuseas, vômitos, congestão nasal, rinorreia, lacrimejamento, bocejos, micção frequente e diarreia), sintomas afetivos (depressão e irritabilidade), sintomas cognitivos (déficit de atenção, dificuldade em encontrar palavras e amnésia transitória) e sintomas sensoriais (fotofobia, fonofobia, osmofobia, sensibilidade muscular e alodinia cutânea) (BURSTEIN; NOSEDA; BORSOOK, 2015). Por conseguinte, a enxaqueca é uma das cinco principais doenças incapacitantes no mundo, além de também ser um dos distúrbios mais prevalentes no mundo (GBD 2016 DISEASE AND INJURY INCIDENCE AND PREVALENCE COLLABORATORS, 2017).

A Classificação Internacional de Distúrbios de Cefaleia (International Classification of Headache Disorders, ICHD) apresenta critérios e definições associados ao diagnóstico dos diversos tipos e subtipos de cefaleia, incluindo enxaqueca e suas variações. A ICHD 3ª edição define seis principais classificações para diagnóstico de enxaqueca e enfermidades relacionadas, sendo elas: enxaqueca sem aura, enxaqueca com aura, enxaqueca crônica, complicações decorrentes de enxaqueca, enxaqueca provável e síndromes episódicas que podem estar associadas à enxaqueca. Contudo, os dois tipos principais de enxaqueca são: enxaqueca com aura e enxaqueca sem aura (INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY, 2021).

A enxaqueca sem aura é definida como transtorno de cefaleia recorrente que se manifesta em ataques com duração de 4-72 horas e cujas características típicas incluem localização unilateral da cefaleia, qualidade pulsante, intensidade moderada ou grave, agravamento por atividade física de rotina e associação com náusea e/ou fotofobia e fonofobia (INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY, 2021). Já a enxaqueca com aura está relacionada ao aparecimento repentino de sintomas neurológicos pouco antes ou no início de um ataque os quais são conhecidos como aura de enxaqueca (FOROOZAN; CUTRER, 2019). Dessa forma, a enxaqueca com aura é definida como ataques recorrentes, com duração de minutos, de sintomas visuais, sensoriais ou outros sintomas do sistema nervoso central unilaterais totalmente reversíveis, que, em sua maioria, se desenvolvem gradualmente e são

geralmente seguidos por dor de cabeça e sintomas de enxaqueca associados (INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY, 2021).

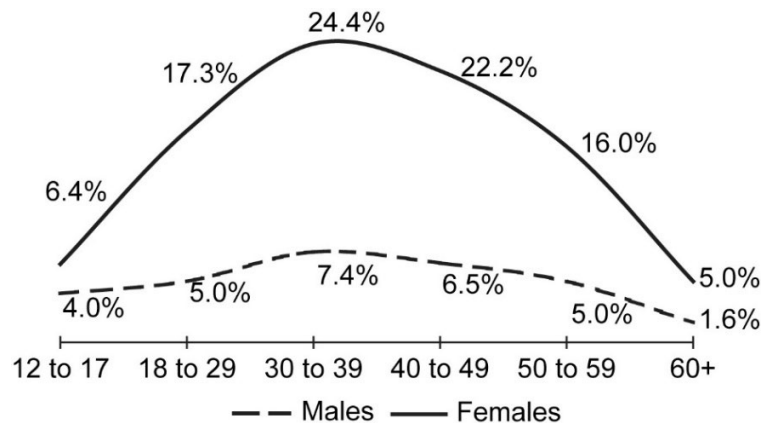
Observa-se que a enxaqueca desenvolve-se em paralelo a uma série de outras doenças, incluindo distúrbios psiquiátricos (como depressão maior), associados à dor crônica e vasculares. Em se tratando de distúrbios vasculares, a relação entre enxaqueca e acidente vascular cerebral isquêmico já é bem estabelecida e foi demonstrada em estudos de caso-controle, bem como em estudos transversais em pacientes selecionados de ambientes de cuidados especializados, registros e da população em geral (BIGAL; LIPTON, 2009).

1.2. Epidemiologia e contexto socioeconômico associados à enxaqueca

De acordo com o Global Burden of Disease Study 2016 (GBD 2016), dor lombar, enxaqueca e perda auditiva relacionada à idade e outras perdas auditivas estavam nas cinco principais causas de anos de vida saudável perdidos devido a incapacidade (YLDs) em todos os quintis do índice sociodemográfico considerado (GBD 2016 DISEASE AND INJURY INCIDENCE AND PREVALENCE COLLABORATORS, 2017). No entanto, a relação entre prevalência da enxaqueca e o nível socioeconômico é incerta (LIPTON et al., 2003).

Cabe destacar que a prevalência da enxaqueca é duas a três vezes maior em mulheres do que em homens (VETVIK; MACGREGOR, 2017), além de contribuir consistentemente como um dos distúrbios que fazem com que mulheres tenham taxas de anos vividos com incapacidade majoritariamente maiores que homens em praticamente todas as idades (GBD 2016 DISEASE AND INJURY INCIDENCE AND PREVALENCE COLLABORATORS, 2017). De modo que é possível afirmar que há influência do gênero na prevalência da doença, conforme evidenciado na **Figura 1**, baseada em um trabalho de 2005 (STEWART; BIGAL; LIPTON, 2005) que apresentou resultados e análise do Estudo Americano de Prevalência e Prevenção da Enxaqueca (American Migraine Prevalence and Prevention Study, AMPP), realizado nos Estados Unidos da América.

Figura 1 - Prevalência de enxaqueca em um período de um ano por idade e sexo ajustada para dados demográficos



Fonte: BIGAL; LIPTON, 2009; STEWART; BIGAL; LIPITON, 2005.

Ademais, a prevalência da enxaqueca também varia de acordo com a raça/etnia e a geografia, mas não há, ainda, consenso sobre quanto (LEONARDI et al., 2005). Nos EUA, observou-se maior prevalência em caucasianos, intermediária em afro-americanos e mais baixa em asiático-americanos (LEONARDI et al., 2005; LIPTON et al., 2003).

1.3. Fisiopatologia da doença

Em relação às causas da doença, a enxaqueca é uma doença multifatorial e complexa, influenciada por fatores genéticos, ambientais, metabólicos (como a dieta e a função neuroendócrina), hormonais e pelo uso de determinados medicamentos (CHARLES, 2018). Assim, o início de uma crise de enxaqueca está frequentemente associado a uma ampla variedade de gatilhos internos e externos, como estresse, flutuações hormonais, distúrbios do sono, pular refeições ou sobrecarga sensorial (KELMAN, 2007).

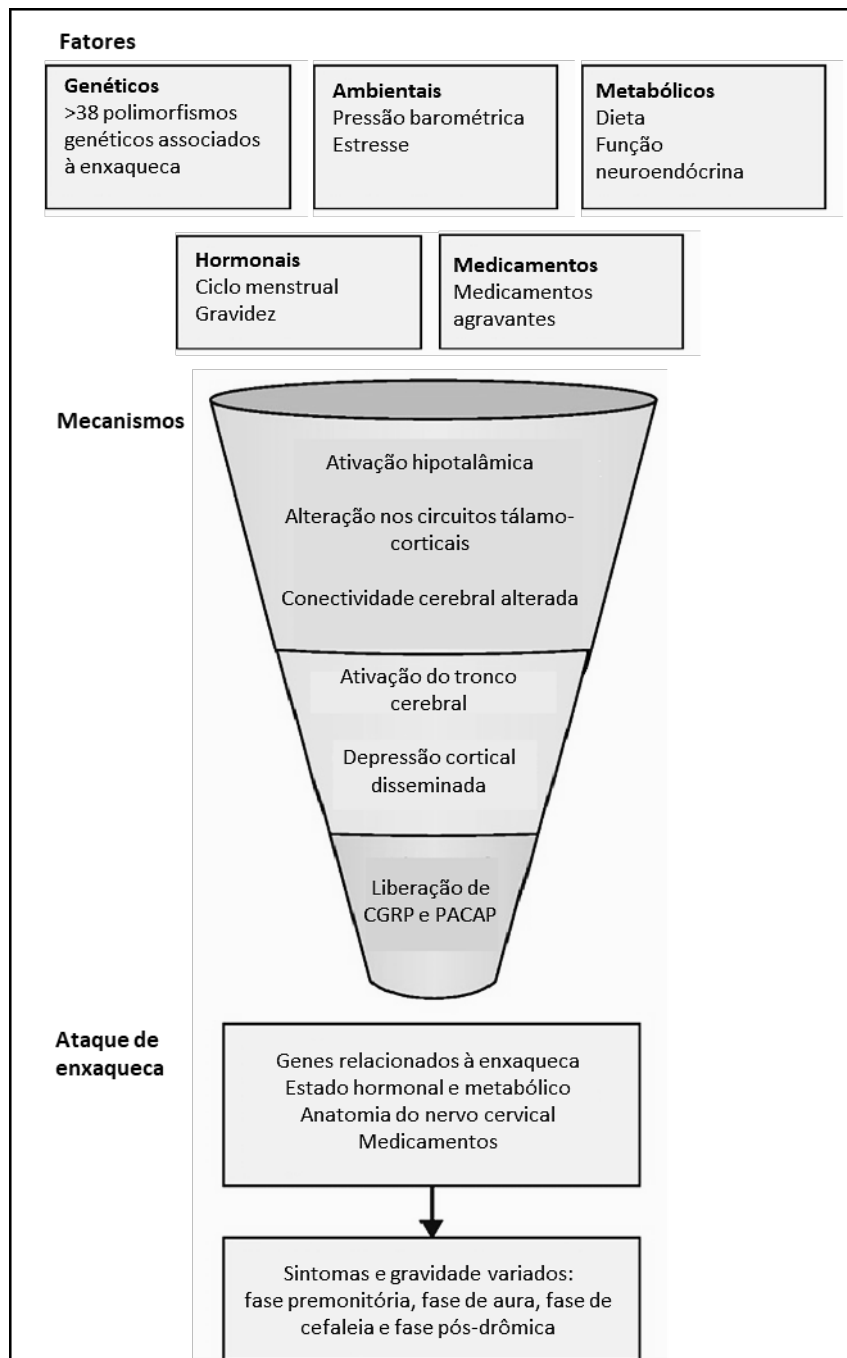
Devido à complexidade deste distúrbio, que não se limita apenas a sua origem multifatorial, mas também à notável sintomatologia premonitória, acredita-se que a enxaqueca seja uma manifestação de um estado cerebral de excitabilidade alterada capaz de ativar o sistema trigeminovascular em indivíduos geneticamente suscetíveis (NOSEDA; BURSTEIN, 2013). Os neurônios trigeminovasculares liberam neurotransmissores, como o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina e a substância P, quando há desencadeadores de cefaleia, o que leva à vasodilatação, degranulação dos mastócitos, aumento da permeabilidade vascular e edema meníngeo, resultando em inflamação neurogênica (SUN-EDELSTEIN; MAUSKOP,

2009).

Ainda, embora a enxaqueca seja comumente familiar (hereditária), estudos de associação genômica ampla até o momento não identificaram nenhuma alteração genética com grandes tamanhos de efeito (CHARLES, 2018). Principalmente por meio de estudos de associação em todo o genoma, que testaram diferenças nas frequências de alelos de polimorfismos de nucleotídeo único no genoma em pacientes com enxaqueca e controles, agora se entende que variantes multigenéticas, em vez de genes individuais, influenciam a suscetibilidade à enxaqueca (ANDREOU; EDVINSSON, 2019).

Conforme evidenciado na **Figura 2**, a doença está relacionada a múltiplos fatores capazes de culminar nas crises experienciadas pelos pacientes que apresentam enxaqueca. Dentre os fatores ambientais associados ao estilo de vida dos indivíduos, destaca-se o estresse, que tem sido frequentemente citado como um dos fatores precipitantes mais comuns na enxaqueca (PEROUTKA, 2014). De acordo com o estudo *“What Turns on a Migraine? A Systematic Review of Migraine Precipitating Factors”* (PEROUTKA, 2014), que consistiu em uma revisão sistemática com o objetivo de identificar os principais fatores ambientais precipitantes da enxaqueca, além do estresse, tem-se: ruídos, fadiga e/ou cansaço, jejum, alterações hormonais – principalmente relacionadas ao ciclo menstrual, distúrbios ou mudanças no padrão de sono, alterações climáticas, estímulos visuais e olfativos e consumo de álcool.

Figura 2 - Fatores contribuintes e mecanismos de uma crise de enxaqueca



Fonte: Adaptado de CHARLES, 2018.

No que tange à dieta e à alimentação, de modo geral, há evidências de que as manifestações clínicas da doença são influenciadas por comportamentos e elementos dietéticos, tal que existem diversos gatilhos dietéticos que já foram identificados para a doença (GAZERANI, 2020). Na revisão citada, por exemplo, em se tratando de elementos metabólicos adicionais que são considerados precipitantes para crises de enxaqueca, identificou-se que “alimentos” são citados por aproximadamente 20% dos

portadores de enxaqueca, sendo o chocolate o tipo de gatilho alimentar mais frequentemente citado.

2. OBJETIVO

Por meio de uma revisão bibliográfica, este Trabalho de Conclusão de Curso tem o objetivo de analisar a relação existente entre nutrição e enxaqueca, de modo a compreender os mecanismos e elementos dietéticos relacionados à doença e sistematizar os fundamentos acerca da fisiopatologia e desenvolvimento da enxaqueca, no que tange a nutrição.

Deste modo, este trabalho objetiva elucidar fatores associados à enxaqueca, colaborando com a consolidação de conhecimentos acerca da própria doença e de possíveis tratamentos farmacológicos e não-farmacológicos, como estabelecimento de dietas específicas, com a finalidade de contribuir no manejo da doença, redução de crises e melhora da qualidade de vida dos pacientes.

3. METODOLOGIA

No presente trabalho, foi realizada uma revisão bibliográfica, elaborada com base em pesquisas de artigos originais, revisões de literatura e estudos acerca do tema. As consultas aos meios de fundamentação teórica utilizados neste trabalho foram feitas através de repositórios *on-line* e bases de dados de trabalhos científicos, como o PubMed, Google Scholar, Scielo e Scopus.

Para realização das pesquisas às bases de dados, buscou-se por palavras-chaves pertinentes ao tema e não houve restrição quanto às datas de publicação dos artigos consultados. Os artigos selecionados são escritos nos idiomas inglês e português. A partir da coleta de dados provenientes dos materiais consultados, realizou-se a análise deles, a fim de se obter evidências sobre a relação entre aspectos nutricionais da dieta e enxaqueca.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Gatilhos alimentares

A definição do que se qualifica como um gatilho alimentar é variável entre os estudos e frequentemente baseada no autorrelato do paciente. Uma definição popularmente empregada caracteriza os gatilhos dietéticos como alimentos ou bebidas que precedem uma crise de cefaleia em menos de 48 horas (ZAEEM; ZHOU; DILLI, 2016). Os gatilhos alimentares também podem ser definidos como fatores que, sozinhos ou em combinação, induzem ataques de cefaleia em indivíduos suscetíveis (MARTIN, 2010). Assim, existem evidências de uma associação causal entre o início da dor de cabeça e o consumo de certos alimentos e aditivos alimentares (MILLICHAP; YEE, 2003).

Em relação aos possíveis mecanismos associados, de forma geral, embora os desencadeadores da enxaqueca como um todo possam atuar em locais centrais ou periféricos para precipitar uma crise, a maioria dos desencadeantes alimentares (incluindo, também, bebidas) provavelmente atuam periféricamente ao nível do vaso sanguíneo dural ou do nervo trigêmeo periférico, já que muitos componentes desencadeantes da dieta não conseguem atravessar uma barreira hematoencefálica intacta (SUN-EDELSTEIN; MAUSKOP, 2009).

Destaca-se que uma crise de enxaqueca, com surgimento de dor de cabeça, se baseia, comumente, em: uma fase primária neuronal, com despolarização dos neurônios corticais e sensibilização dos gânglios do nervo trigêmeo; e uma fase secundária de vasoconstrição, vasodilatação e inflamação vascular estéril, mediada por neurotransmissores químicos, especialmente serotonina. Diante disso, entende-se que os gatilhos dietéticos podem influenciar uma ou mais etapas envolvidas neste processo, podendo agir, por exemplo, no córtex cerebral, no nervo trigêmeo, nos núcleos do trigêmeo do tronco encefálico, no tálamo e nas vias do tronco encefálico ou nas vias do sistema límbico (MILLICHAP; YEE, 2003).

A partir da revisão sistemática realizada neste trabalho, identificou-se que os principais alimentos capazes de atuar como gatilhos alimentares no surgimento de crises de enxaqueca e cefaleia são cafeína, chocolate, laticínios, bebidas alcóolicas (especialmente vinho e cerveja), glutamato monossódico (MSG), adoçantes artificiais (por exemplo, aspartame), frutas e bebidas cítricas e nitritos (existentes, por exemplo,

em carnes processadas). Na **Tabela 1**, é apresentada uma lista de alimentos que foram identificados como gatilhos para enxaqueca e os constituintes químicos associados a cada um, os quais se compreende como especificamente relacionados ao mecanismo capaz de ocasionar a enxaqueca.

Tabela 1 - Itens alimentares e gatilhos químicos da enxaqueca

Alimento	Composto químico associado ao surgimento de enxaqueca
Café, chá e refrigerantes de cola	Cafeína
Chocolate	Tiramina, feniletilamina, teobromina, cafeína
Laticínios (queijo)	Tiramina
Vinho e cerveja	Tiramina, feniletilamina, histamina, sulfitos, flavonoides fenólicos
Salgadinhos, temperos prontos, alimentos congelados	Glutamato monossódico
Adoçante artificial	Aspartame
Frutas cítricas	Aminas fenólicas, octopamina
Carnes processadas (por exemplo, salsicha e presunto)	Nitritos
Alimentos gordurosos e frituras	Ácidos graxos linoleico e oleico
Corantes alimentares, aditivos	Tartrazina, sulfitos

Fonte: Adaptado de MILLICHAP; YEE, 2003.

Ressalta-se que os estudos analisados para identificação de desencadeantes alimentares de crises de enxaqueca são baseados em relatos individuais dos pacientes, de modo que os resultados são variados, visto que estão relacionados com fatores específicos de cada indivíduo como: predisposições genéticas, intolerâncias alimentares, alergias, dentre outros. A frequência com que cada componente é apontado como desencadeante também é variável. No entanto, observou-se que os alimentos mais frequentemente relatados são, majoritariamente, a cafeína e o chocolate.

4.1.1. Cafeína

A cafeína é a substância psicoativa mais popular e mais amplamente consumida, com até 80% da população consumindo um produto com cafeína todos os dias (OGAWA; UEKI, 2007). Fontes naturais de cafeína incluem grãos de café, folhas de chá, noz-de-cola, grãos de cacau, guaraná e mate, além de ser adicionada como ingredientes em alimentos, bebidas, suplementos e medicamentos (FRARY; JOHNSON; WANG, 2005).

Quanto ao seu papel como desencadeadora de crises, a cafeína consumida regularmente em grandes quantidades e a retirada abrupta da cafeína (abstinência) podem levar a dores de cabeça e à exacerbação da enxaqueca (MILLICHAP; YEE, 2003). De modo geral, a quantidade de relatos associados à abstinência de cafeína ou interrupção de seu consumo são mais frequentes.

O estudo *"Headache caused by caffeine withdrawal among moderate coffee drinkers switched from ordinary to decaffeinated coffee: a 12 week double blind trial"* (VAN DUSSELDORP; KATAN, 1990) apresentou resultados de acompanhamento realizado com 45 pacientes que atendiam aos critérios de elegibilidade definidos e foram submetidos à abstinência de cafeína. A partir da seleção de indivíduos, estes foram randomizados para receber: cinco copos de café (84 mg de cafeína por copo) por dia por seis semanas, seguido por cinco copos de café descafeinado (3 mg de cafeína por copo) nas seis semanas seguintes (n=23); ou o tratamento contrário, iniciando com descafeinado e, após, recebendo café comum (n=22). Os indivíduos não sabiam se estavam consumindo café comum ou descafeinado e também não tiveram o conhecimento sobre a troca entre os tipos. Ademais, os participantes foram proibidos de consumir quaisquer produtos contendo cafeína, com exceção de pequenas quantidades de chocolate.

Os resultados encontrados indicaram que muitos consumidores moderados de café desenvolvem dores de cabeça causadas pela abstinência de cafeína com duração de dois a três dias após a mudança para o café descafeinado. Além disso, observou-se que o resultado não foi influenciado por fatores subjetivos aos pacientes, visto que a maioria dos sujeitos não conseguiu reconhecer a mudança entre o café comum e o descafeinado. Assim, conclui-se, ainda, que a dor de cabeça por abstinência de cafeína não se restringe apenas aos consumidores de alto nível.

No que tange aos mecanismos envolvidos no papel da cafeína no surgimento da enxaqueca, destaca-se que, como a estrutura da cafeína é semelhante à

adenosina, ela funciona por meio do antagonismo não seletivo dos receptores de adenosina A₁ e A_{2A}, causando sua inibição (NOWACZEWSKA; WICIŃSKI; KAŻMIERCZAK, 2020). A adenosina e, portanto, seus receptores atuam de forma complexa nos mecanismos envolvendo dor, tal que os agonistas do receptor de adenosina A₁ são antinociceptivos, enquanto os agonistas do receptor de adenosina A_{2A} são pró-nociceptivos (FRIED; ELLIOTT; OSHINSKY, 2017). Diante disto, entende-se a atuação ambígua da cafeína na enxaqueca: podendo gerar dores de cabeça, a partir de consumo excessivo e abstinência; e, também, podendo ser utilizada no tratamento de crises, em função da sua capacidade de reduzir a percepção de dor, por meio de seus efeitos em receptores de adenosina (BARATLOO et al., 2016).

4.1.2. Chocolate

O estudo *“Chocolate is a migraine-provoking agent”* (GIBB et al., 1991) consistiu na avaliação de 20 indivíduos que haviam identificado o chocolate como desencadeador de crises de enxaqueca. Assim, os participantes – já diagnosticados com enxaqueca clássica, de acordo com o critério de Vahlquist – foram divididos em dois grupos paralelos de estudo, para receber ou uma barra de 40 g de chocolate (n=12) ou um placebo correspondente, que não contivesse derivados de cacau (n=8). Os pacientes ficaram em observação por 3 horas e foram contatados por telefone 32 horas depois.

Como resultado, observou-se que 5 dos 12 pacientes que receberam chocolate desenvolveram dor de cabeça do tipo enxaqueca, enquanto nenhum dos 8 pacientes que receberam placebo desenvolveram uma crise. Apesar de este estudo ter sido realizado com um número de indivíduos reduzidos, foi possível identificar a relação entre consumo de chocolate e o surgimento de enxaqueca.

Conforme dados apresentados na **Tabela 1**, o chocolate apresenta em sua composição alguns compostos químicos que parecem estar especificamente associados à enxaqueca, sendo eles: tiramina, feniletilamina, teobromina e cafeína.

A tiramina é uma monoamina biogênica natural derivada do aminoácido tirosina (ZAEEM; ZHOU; DILLI, 2016). Há evidências de que pacientes com enxaqueca com certa sensibilidade alimentar podem apresentar uma deficiência genética na enzima responsável pela conjugação de sulfato à tiramina (SMITH et al., 1971). Já a feniletilamina é uma amina biogênica metabolizada pela enzima monoamina oxidase,

a teobromina e a cafeína são metilxantinas e a catequina é um composto fenólico (MILLICHAP; YEE, 2003). Estes compostos possuem como potencial mecanismo de ação desencadeadora de crises de enxaqueca a liberação endógena de norepinefrina e alteração do fluxo sanguíneo cerebral (MARTIN; BEHBEHANI, 2001). Outro possível mecanismo subjacente está relacionado à redução da atividade da monoamina oxidase, metabolizadora de feniletilamina (SANDLER; M. B. H. YODIM; HANINGTON, 1974).

4.1.3. Álcool

As bebidas alcólicas mais frequentemente relatadas como gatilhos para enxaqueca são o vinho – especialmente o vinho tinto – e a cerveja. Em um estudo realizado entre 1989 e 1991, em Londres, Inglaterra, 577 pacientes foram questionados acerca de fatores alimentares precipitantes de dores de cabeça. Especificamente quanto às bebidas alcólicas, dos pacientes com enxaqueca: 18,4% relataram sensibilidade a todas as bebidas alcoólicas, enquanto outros 11,8% eram sensíveis ao vinho tinto, mas não ao vinho branco; 28% dos pacientes relataram que a cerveja como desencadeadora de dores de cabeça. Assim, foi possível observar associação estatística definitiva entre sensibilidade ao queijo/chocolate e ao vinho tinto e também à cerveja, mas nenhuma entre sensibilidade à dieta e sensibilidade a bebidas alcoólicas em geral (PEATFIELD, 1995).

Assim como o chocolate, o vinho e a cerveja apresentam em sua composição aminas biotivas, como a tiramina e a feniletilamina, ambas associadas a possíveis mecanismos desencadeadores de crises de enxaqueca. Além disso, de acordo com os dados apresentados na **Tabela 1**, o vinho e a cerveja podem apresentar flavonoides fenólicos e sulfitos, os quais também estão geralmente envolvidos em mecanismos capazes de ocasionar dores de cabeça.

Os compostos flavonoides fenólicos são substrato da enzima fenossulfotransferase (PST), que existe nas formas de PST-M (inativa monoaminas fenólicas, como tiramina e dopamina) e PST-P (degrada o próprio fenol e p-cresol) no intestino. O vinho tinto – o qual pode apresentar até 50 vezes mais flavonoides que o vinho branco – contém quantidades de flavonóides capazes de inibir potentemente o PST, particularmente sua forma P, o que pode resultar no acúmulo de fenóis livres na circulação, o que é potencialmente tóxico (KRYMCHANTOWSKI; DA CUNHA

JEVOUX, 2014). Dessa forma, compreende-se que os compostos fenólicos são, muito provavelmente, os principais desencadeantes de enxaquecas e dores de cabeça presentes especificamente no vinho tinto e, também, na cerveja.

Outro composto químico encontrado no vinho que pode estar relacionado com o surgimento de dores de cabeça é a histamina, a qual é, também, uma amina biogênica natural derivada no aminoácido histidina. Há a hipótese de que em pacientes que apresentam intolerância à histamina, o alto teor desta, presente em vinhos tintos, poderia atuar como agente precipitante de dores de cabeça (KRYMCHANTOWSKI; DA CUNHA JEVOUX, 2014; ZAEEM; ZHOU; DILLI, 2016).

Por fim, o vinho tinto diluído a proporção de 1:20 é um poderoso liberador de 5-HT (5-hidroxitriptamina) das plaquetas. Além disso, o vinho é capaz de inibir a recaptação de 5-HT e noradrenalina e a atividade da MAO (monoamina oxidase) através de seu componente polifenólico resveratrol, além de possuir ação nos receptores 5-HT. Todos estes efeitos desencadeados pelo consumo de vinho tinto representam um mecanismo plausível para a indução de dor de cabeça pelo vinho (PANCONESI, 2008).

4.1.4. Laticínios

O principal laticínio relatado como gatilho alimentar é o queijo. O estudo “*Trigger factors in migraine patients*” (FUKUI et al., 2008), realizado no Brasil, avaliou 200 pacientes diagnosticados com enxaqueca, questionando-os acerca da presença ou ausência de possíveis gatilhos alimentares associados a suas crises. Observou-se, nos resultados, que 8,5% dos pacientes identificaram o queijo como um precipitante da enxaqueca.

Conforme já apresentado, os laticínios, especificamente o queijo, possuem tiramina em sua composição, tornando-se potenciais desencadeadores de dores de cabeça. Destaca-se que queijos envelhecidos contêm mais compostos vasoativos – incluindo a tiramina –, em comparação a queijos frescos (ZAEEM; ZHOU; DILLI, 2016).

4.1.5. Jejum

O jejum ou ato de “pular” refeições foi o gatilho para enxaqueca mais frequentemente (58,9%; n=115) reportado por pacientes mulheres no estudo

“Migraine trigger factors in a non-clinical Mexican-American population in San Diego county: implications for etiology” (TURNER et al., 1995), realizado em San Diego, Estados Unidos.

O mecanismo pelo qual o jejum e a falta de refeições desencadeiam dores de cabeça pode estar relacionado a alterações na serotonina e norepinefrina nas vias do tronco encefálico – conforme estudo realizado com ratos albinos, em que avaliou-se os efeitos do jejum no metabolismo de 5-HT em regiões do cérebro (FUENMAYORL; GARCIA, 1984). Também pode estar associado à liberação de hormônios do estresse, como o cortisol (SUN-EDELSTEIN; MAUSKOP, 2009). Além disso, a hipoglicemia pode gerar dor de cabeça (MARTIN; BEHBEHANI, 2001).

4.2. Inflamação e enxaqueca

A enxaqueca está associada a uma alteração na homeostase imunológica periférica e à inflamação. De acordo com pesquisas realizadas com pacientes com enxaqueca, os mediadores inflamatórios podem diminuir o limiar para o início do ataque, levando à sensibilização central e promovendo a persistência e progressão da enxaqueca. Como resultado, uma alteração generalizada nos padrões inflamatórios é observada em portadores de enxaqueca, apoiando a hipótese de que a inflamação desempenha um papel na evolução da doença (DEMARTINI et al., 2023).

4.2.1. Obesidade e enxaqueca

O estudo populacional Nord-Trøndelag Health Study (HUNT3) teve como objetivo avaliar a relação entre obesidade e dor de cabeça, considerando distribuição corporal de tecido adiposo, subtipos de enxaqueca e dor de cabeça do tipo tensional. Os resultados obtidos evidenciaram que tanto a obesidade corporal total quanto a obesidade abdominal estão associadas a uma maior prevalência de enxaqueca quando comparadas a controles sem dor de cabeça [odds ratio (OR) 1,45; intervalo de confiança (IC) 95% 1,32-1,59; e OR 1,29; IC 95% 1,18-1,41, respectivamente], em particular para indivíduos com idade inferior aos 50 anos de idade (OR 1,74 IC 95% 1,54–1,98 e OR 1,89 IC 95% 1,69–2,11). Resultados semelhantes foram observados para enxaqueca com e sem aura. A partir disto, entende-se que a obesidade é um fator de risco para enxaqueca e sua cronificação (KRISTOFFERSEN et al., 2020).

Quanto aos mecanismos envolvidos, há evidências crescentes que sugerem que a enxaqueca e a obesidade podem estar relacionadas por meio de mediadores inflamatórios liberados pelo tecido adiposo (ORR, 2016). Dentre estes mediadores, destacam-se as adipocitocinas, incluindo a adiponectina – a qual possui dois oligômeros que se comportam de maneira distinta, podendo provocar respostas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias – e a leptina, que pode gerar respostas pró-inflamatórias (PRADO et al., 2009; PETERLIN et al., 2013).

Um estudo piloto, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e realizado entre 2009 e 2012 demonstrou pela primeira vez que as alterações na adiponectina, e especificamente a proporção do oligômero ADP pró-inflamatório (HMW-ADP) para o oligômero anti-inflamatório (LMW-ADP), estão associadas a alterações na gravidade da enxaqueca (PETERLIN et al., 2013). Diante do exposto, a redução de peso e controle da obesidade têm sido estudadas para auxílio no tratamento de pacientes com enxaqueca, com o objetivo de reduzir a gravidade da doença e contribuir para diminuição da intensidade das crises.

4.3. Dietas e intervenções nutricionais

4.3.1. Dietas de eliminação

As dietas de eliminação consistem em eliminar da dieta de pacientes com enxaqueca e sensibilidade alimentar simultânea os alimentos desencadeadores de crises identificados (ORR, 2016). O estudo “IS MIGRAINE FOOD ALLERGY? A Double-blind Controlled Trial of Oligoantigenic Diet Treatment” (EGGER et al., 1983) avaliou o efeito de uma dieta oligoantigênica na enxaqueca por meio da eliminação de uma ampla variedade de alimentos desencadeadores comuns de forma não selecionada. Os pacientes selecionados para o estudo foram crianças com enxaqueca e ele foi conduzido em Londres. Os resultados obtidos evidenciaram que a grande maioria das crianças (93%) com enxaqueca teve melhora completa ou significativa com a adoção da dieta adequada.

Apesar de ser, potencialmente, uma intervenção importante para manejo da enxaqueca em pacientes já diagnosticados, conforme já mencionado, os gatilhos alimentares são variáveis e podem não ser facilmente identificados, de modo que sua eliminação pode não ser tão viável. Além disso, eliminar todos os desencadeadores alimentares mais comuns pode prejudicar a qualidade de vida de pacientes, levando-

os à adoção de rotinas muito restritivas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006). Assim, apesar da eficácia potencial das dietas de eliminação, estas devem ser aplicadas com cautela e acompanhamento.

4.3.2. Dietas cetogênicas

As dietas cetogênicas são baseadas na restrição drástica de carboidratos, com consequente indução do catabolismo lipídico e síntese de corpos cetônicos. Um estudo realizado em Londres avaliou a evolução da enxaqueca em pacientes que consumiram, durante 1 mês, dieta cetogênica em comparação aos que consumiram dieta de baixa caloria. Observou-se que a frequência de cefaleia e o consumo de medicamentos analgésicos foram reduzidos durante o período de observação apenas no grupo da dieta cetogênica. As taxas de resposta no grupo da dieta cetogênica (52 indivíduos) foram superiores a 90% em termos de frequência de crise e consumo de medicamentos no mês de observação, enquanto no grupo que consumiu a dieta padrão baixa em calorias (56 indivíduos) não houve efeito (DI LORENZO et al., 2013).

Ainda não foram completamente elucidados os mecanismos pelos quais a cetose pode influenciar a fisiopatologia da enxaqueca. Apesar disso, existem alguns mecanismos propostos, como: atenuação da gravidade da enxaqueca por meio da compensação da disfunção serotoninérgica, inibição da excitabilidade neuronal, diminuição da síntese e liberação de CGRP (peptídeo relacionado ao gene da calcitonina) e depressão de propagação cortical, além da melhora da função mitocondrial cerebral (OLIVEIRA et al., 2008).

4.3.3. Magnésio

O magnésio pode estar envolvido na patogênese da enxaqueca, neutralizando o vasoespasmismo, inibindo a agregação plaquetária e a estabilização das membranas celulares. Sua concentração influencia os receptores de serotonina, a síntese e liberação de óxido nítrico, mediadores inflamatórios e vários outros receptores e neurotransmissores relacionados à enxaqueca (SUN-EDELSTEIN; MAUSKOP, 2009).

Ademais, o magnésio atua como um cofator na sintase de ATP, regula a excitabilidade neuronal e também desempenha um papel importante na manutenção do tônus dos vasos sanguíneos (DANIEL; MAUSKOP, 2016). O íon de magnésio

também está envolvido em mais de 600 reações enzimáticas em humanos (DOMITRZ; CEGIELSKA, 2022). Por fim, o magnésio atua nos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), bloqueando-os, e, a partir deste mecanismo, inibe o fluxo neuronal de cálcio, podendo desempenhar um papel na iniciação e manutenção da sensibilização central após a estimulação nociceptiva (FILA et al., 2021). A depressão cortical disseminada persistente durante as crises de enxaqueca está associada à ativação dos receptores NMDA, portanto, esses receptores podem ser um alvo para o tratamento da enxaqueca (DOMITRZ; CEGIELSKA, 2022).

4.3.4. Riboflavina (Vitamina B2)

A riboflavina, ou vitamina B2, é um cofator nas reações de oxirredução no ciclo do ácido cítrico e na cadeia de transporte de elétrons, tal que desempenha um papel fundamental na produção mitocondrial de energia (DANIEL; MAUSKOP, 2016). Considerando que existem evidências que indicam depleção de energia mitocondrial na enxaqueca (MONTAGNA et al., 1988), a riboflavina pode representar uma intervenção nutracêutica eficaz no tratamento e na profilaxia da enxaqueca.

O estudo *“Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis A randomized controlled trial”* (SCHOENEN; JACQUY; LENAERTS, 1998), realizado em centros na Bélgica e Luxemburgo, foi um estudo duplo-cego, randomizado e de dois grupos paralelos de pacientes que receberam riboflavina oral 400 mg ou placebo, em cápsulas uma vez ao dia. Na primeira visita, os pacientes elegíveis receberam placebo para um tratamento inicial de 1 mês. Na segunda visita, eles foram randomizados para riboflavina ou placebo apenas se tivessem apresentado pelo menos uma crise de enxaqueca durante o mês anterior.

Os resultados evidenciaram diminuição da frequência de crises após 1 mês de tratamento com riboflavina e ainda mais durante o último mês de tratamento, de modo que a diferença entre riboflavina e placebo se tornou estatisticamente significativa no quarto mês. Quando o quarto mês foi comparado com o primeiro, também foi possível observar uma diferença significativa entre placebo e riboflavina para dias de enxaqueca. A taxa de resposta de 50% foi significativamente maior em pacientes tratados com riboflavina do que em pacientes tratados com placebo.

4.3.5. Coenzima Q10

A coenzima Q10 é um cofator enzimático endógeno produzido por todas as células do organismo e apresenta a função de promover a translocação próton-elétron mitocondrial (SUN-EDELSTEIN; MAUSKOP, 2009). O impacto mais pronunciado da CoQ10 no manejo da enxaqueca é a redução da frequência das crises (FILA et al., 2021).

O estudo *“Open Label Trial of Coenzyme Q10 as A Migraine Preventive”* (ROZEN et al., 2002) avaliou 31 pacientes com histórico de enxaqueca episódica com ou sem aura que foram tratados com coenzima Q10 na dose de 150 mg por dia. A partir disto, analisou-se que 61,3% dos pacientes tiveram uma redução maior que 50% no número de dias com enxaqueca; o número médio de dias com enxaqueca durante o período basal foi de 7,34 e diminuiu para 2,95 após 3 meses de terapia. Além disso, a redução média na frequência da enxaqueca após 1 mês de tratamento foi de 13,1% e de 55,3% ao final de 3 meses; de modo que a frequência média de ataques de enxaqueca foi de 4,85 durante o período de referência e diminuiu para 2,81 ataques no final do período do estudo. Diante destes dados, concluiu-se que a coenzima Q10 parece ser um agente importante na profilaxia da enxaqueca.

5. CONCLUSÃO

A enxaqueca é uma doença incapacitante que ocasiona sintomas neurológicos comuns que prejudicam significativamente a saúde e o estilo de vida: quase todas as pessoas com enxaqueca e 60% daquelas com dor de cabeça do tipo tensional experimentam reduções nas atividades sociais e na capacidade de trabalho (LEONARDI et al., 2005). Isso evidencia a importância de se compreender os mecanismos fisiopatológicos desta doença, a fim de identificar soluções capazes de melhorar a qualidade de vida dos pacientes. A dieta apresenta-se como o fator precipitante para crises de enxaquecas mais frequentemente relatado pelos pacientes, de modo que o manejo da dieta pode representar um importante pilar no tratamento de pacientes com enxaqueca.

A partir dessa revisão, conclui-se que há uma relação entre a nutrição e a enxaqueca, e que diversos gatilhos alimentares e outros fatores associados à dieta já são conhecidos, muitas vezes com uma explicação mecanística. Esse entendimento baseia a manipulação de dietas e intervenções nutracêuticas para o manejo da enxaqueca.

Apesar disto, é importante destacar que muitos dos estudos pesquisados não apresentam resultados conclusivos e que muitas hipóteses relevantes carecem de evidências claras e validadas. Dessa forma, fica evidente a necessidade de ampliação da realização de pesquisas acerca da enxaqueca e, mais especificamente, da sua relação com a nutrição e aspectos nutricionais. Ainda, observa-se que a enxaqueca é uma doença que ocasiona impactos sociais e econômicos significativos, mas é, ainda, escassamente estudada.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDREOU, A. P.; EDVINSSON, L. Mechanisms of migraine as a chronic evolutive condition. **The Journal of Headache and Pain**, v. 20, n. 1, dez. 2019.

BARATLOO, A. et al. The Role of Caffeine in Pain Management: A Brief Literature Review. **Anesthesiology and Pain Medicine**, v. 6, n. 3, 26 mar. 2016.

BIGAL, M. E.; LIPTON, R. B. The Epidemiology, Burden, and Comorbidities of Migraine. **Neurologic Clinics**, v. 27, n. 2, p. 321–334, maio 2009.

BURSTEIN, R.; NOSEDA, R.; BORSOOK, D. Migraine: Multiple Processes, Complex Pathophysiology. **Journal of Neuroscience**, v. 35, n. 17, p. 6619–6629, 29 abr. 2015.

CHARLES, A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. **The Lancet Neurology**, v. 17, n. 2, p. 174–182, fev. 2018.

DANIEL, O.; MAUSKOP, A. Nutraceuticals in Acute and Prophylactic Treatment of Migraine. **Current Treatment Options in Neurology**, v. 18, n. 4, 29 fev. 2016.

DEMARTINI, C. et al. Biomarkers of Migraine: An Integrated Evaluation of Preclinical and Clinical Findings. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 6, p. 5334, 10 mar. 2023.

DI LORENZO, C. et al. Short term improvement of migraine headaches during ketogenic diet: a prospective observational study in a dietician clinical setting. **The Journal of Headache and Pain**, v. 14, n. S1, fev. 2013.

DOMITRZ, I.; CEGIELSKA, J. Magnesium as an Important Factor in the Pathogenesis and Treatment of Migraine—From Theory to Practice. **Nutrients**, v. 14, n. 5, p. 1089, 5 mar. 2022.

EGGER, J. et al. IS MIGRAINE FOOD ALLERGY? **The Lancet**, v. 322, n. 8355, p. 865–869, out. 1983.

FILA, M. et al. Nutrients to Improve Mitochondrial Function to Reduce Brain Energy Deficit and Oxidative Stress in Migraine. **Nutrients**, v. 13, n. 12, p. 4433, 10 dez. 2021.

FOROOZAN, R.; CUTRER, F. M. Transient Neurologic Dysfunction in Migraine. **Neurologic Clinics**, v. 37, n. 4, p. 673–694, nov. 2019.

FRARY, C. D.; JOHNSON, R. K.; WANG, M. Q. Food sources and intakes of caffeine in the diets of persons in the United States. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 105, n. 1, p. 110–3, 2005.

FRIED, N. T.; ELLIOTT, M. B.; OSHINSKY, M. L. The Role of Adenosine Signaling in Headache: A Review. **Brain Sciences**, v. 7, n. 3, p. 30, 13 mar. 2017.

FUENMAYORL, L.; GARCIA, S. The effect of fasting on 5 -hydroxytryptamine metabolism in brain regions of the albino rat. **Br. J. Pharmac**, v. 83, p. 357–362, 1984.

FUKUI, P. T. et al. Trigger factors in migraine patients. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 66, n. 3a, p. 494–499, set. 2008.

GAZERANI, P. Migraine and Diet. **Nutrients**, v. 12, n. 6, p. 1658, 3 jun. 2020.

GBD 2016 DISEASE AND INJURY INCIDENCE AND PREVALENCE COLLABORATORS. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **Lancet (London, England)**, v. 390, n. 10100, p. 1211–1259, 2017.

GIBB, C. et al. Chocolate is a Migraine-Provoking Agent. **Cephalalgia**, v. 11, n. 2, p. 93–95, maio 1991.

INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY. **ICHD-3 The International Classification of Headache Disorders 3rd edition**. Disponível em: <<https://ichd-3.org/>>.

KELMAN, L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. **Cephalalgia: an international journal of headache**, v. 27, n. 5, p. 394–402, 2007.

KRISTOFFERSEN, E. S. et al. Migraine, obesity and body fat distribution – a population-based study. **The Journal of Headache and Pain**, v. 21, n. 1, 6 ago. 2020.

KRYMCHANTOWSKI, A. V.; DA CUNHA JEVOUX, C. Wine and Headache. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 54, n. 6, p. 967–975, 6 maio 2014.

LEONARDI, M. et al. The global burden of migraine: measuring disability in headache disorders with WHO's Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). **The**

Journal of Headache and Pain, v. 6, n. 6, p. 429–440, dez. 2005.

LIPTON, R. B. et al. The global burden of migraine. **The Journal of Headache and Pain**, v. 4, n. S1, p. s3–s11, mar. 2003.

MARTIN, P. R. Behavioral Management of Migraine Headache Triggers: Learning to Cope with Triggers. **Current Pain and Headache Reports**, v. 14, n. 3, p. 221–227, 27 abr. 2010.

MARTIN, V. T.; BEHBEHANI, M. M. TOWARD A RATIONAL UNDERSTANDING OF MIGRAINE TRIGGER FACTORS. **Medical Clinics of North America**, v. 85, n. 4, p. 911–941, jul. 2001.

MILLICHAP, J. GORDON.; YEE, M. M. The diet factor in pediatric and adolescent migraine. **Pediatric Neurology**, v. 28, n. 1, p. 9–15, jan. 2003.

MONTAGNA, P. et al. Mitochondrial Abnormalities in Migraine. Preliminary Findings. Headache: The Journal of Head and Face Pain, v. 28, n. 7, p. 477–480, ago. 1988.

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, p. S44–S53, dez. 2013.

NOWACZEWSKA, M.; WICIŃSKI, M.; KAŻMIERCZAK, W. The Ambiguous Role of Caffeine in Migraine Headache: From Trigger to Treatment. **Nutrients**, v. 12, n. 8, p. 2259, 28 jul. 2020.

OGAWA, N.; UEKI, H. Clinical importance of caffeine dependence and abuse. **Psychiatry and Clinical Neurosciences**, v. 61, n. 3, p. 263–268, jun. 2007.

OLIVEIRA, M. DE A. R. et al. Effects of short-term and long-term treatment with medium- and long-chain triglycerides ketogenic diet on cortical spreading depression in young rats. **Neuroscience Letters**, v. 434, n. 1, p. 66–70, mar. 2008.

ORR, S. L. Diet and nutraceutical interventions for headache management: A review of the evidence. **Cephalalgia**, v. 36, n. 12, p. 1112–1133, 11 jul. 2016.

PANCONESI, A. Alcohol and migraine: trigger factor, consumption, mechanisms. A

review. **The Journal of Headache and Pain**, v. 9, n. 1, p. 19–27, 30 jan. 2008.

PEATFIELD, R. C. Relationships Between Food, Wine, and Beer-Precipitated Migrainous Headaches. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 35, n. 6, p. 355–357, jun. 1995.

PEROUTKA, S. J. What Turns on a Migraine? A Systematic Review of Migraine Precipitating Factors. **Current Pain and Headache Reports**, v. 18, n. 10, 28 ago. 2014.

PETERLIN, B. L. et al. Ictal Adiponectin Levels in Episodic Migraineurs: A Randomized Pilot Trial. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 53, n. 3, p. 474–490, mar. 2013.

PRADO, W. L. D. et al. Obesidade e Adipocinas Inflamatórias: Implicações Práticas para a Prescrição de Exercício. **Rev Bras Med Esporte**, v. 15, n. 5, 2009.

RAZEGHI JAHROMI, S. et al. Association of diet and headache. **The Journal of Headache and Pain**, v. 20, n. 1, 14 nov. 2019.

ROZEN, T. et al. Open Label Trial of Coenzyme Q10 as A Migraine Preventive. **Cephalalgia**, v. 22, n. 2, p. 137–141, mar. 2002.

SANDLER, M.; M. B. H. YODIM; HANINGTON, E. A phenylethylamine oxidising defect in migraine. **Nature**, v. 250, n. 5464, p. 335–337, 1 jul. 1974.

SCHOENEN, J.; JACQUY, J.; LENAERTS, M. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis A randomized controlled trial. **Neurology**, v. 50, n. 2, p. 466–470, 1 fev. 1998.

SMITH, I. et al. Dietary Migraine and Tyramine Metabolism. **Nature**, v. 230, n. 5291, p. 246–248, mar. 1971.

STEWART, W. F.; BIGAL, M. E.; LIPITON, R. B. Lifetime migraine incidence. Results from the American Migraine Prevalence and Prevention study. **Headache**, v. 46, n. 1, p. 52–61, 2005.

SUN-EDELSTEIN, C.; MAUSKOP, A. Foods and supplements in the management of

migraine headaches. **The Clinical journal of pain**, v. 25, n. 5, p. 446–52, 2009.

TURNER, L. et al. Migraine Trigger Factors in a Non-Clinical Mexican-American Population in San Diego County: Implications for Etiology. **Cephalalgia**, v. 15, n. 6, p. 523–530, 1 dez. 1995.

VAN DUSSELDORP, M.; KATAN, M. B. Headache caused by caffeine withdrawal among moderate coffee drinkers switched from ordinary to decaffeinated coffee: a 12 week double blind trial. **BMJ**, v. 300, n. 6739, p. 1558–1559, 16 jun. 1990.

VETVIK, K. G.; MACGREGOR, E. A. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. **The Lancet Neurology**, v. 16, n. 1, p. 76–87, 1 jan. 2017.

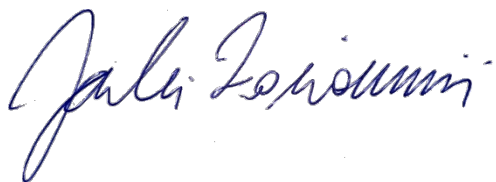
WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Neurological disorders: public health challenges**. Geneva: World Health Organization, 2006.

ZAEEM, Z.; ZHOU, L.; DILLI, E. Headaches: a Review of the Role of Dietary Factors. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, v. 16, n. 11, p. 101, 1 nov. 2016.

ZOBDEH, F. et al. Pharmacological treatment of migraine: Drug classes, mechanisms of action, clinical trials and new treatments. **British Journal of Pharmacology**, v. 178, n. 23, p. 4588–4607, 26 set. 2021.

ASSINATURAS

Orientador: Prof. Dr. Jarlei Fiamoncini

A handwritten signature in blue ink, reading "Jarlei Fiamoncini". The signature is written in a cursive style with a large, stylized initial 'J'.

Aluno (a): Maria Isabel Cajé Valdez

A handwritten signature in blue ink, reading "Maria Isabel Cajé Valdez". The signature is written in a cursive style with a large, stylized initial 'M'.