



CENTRO UNIVERSITÁRIO FAMETRO
CURSO DE NUTRIÇÃO

CAMILA QUEIROZ LEMOS
LUIZA FABÍOLA DO NASCIMENTO CAVALCANTE

**ESTRATÉGIAS NUTRICIONAIS NO TRATAMENTO DA ENXAQUECA: uma
revisão integrativa**

FORTALEZA
2023

CAMILA QUEIROZ LEMOS
LUIZA FABÍOLA DO NASCIMENTO CAVALCANTE

ESTRATÉGIAS NUTRICIONAIS NA TRATAMENTO DA ENXAQUECA: uma revisão
integrativa

Artigo apresentado ao curso de Bacharel de
Nutrição do Centro Universitário Fametro -
UNIFAMETRO – como requisito para a
obtenção do grau de bacharel, sob a orientação
da Prof^a. M^a. Roberta Freitas Celedonio.

FORTALEZA

2023

CAMILA QUEIROZ LEMOS
LUIZA FABÍOLA DO NASCIMENTO CAVALCANTE

ESTRATÉGIAS NUTRICIONAIS NO TRATAMENTO DA ENXAQUECA: uma revisão
integrativa

Artigo apresentado no dia 14 de dezembro de 2023 como requisito para a obtenção do grau de bacharel em Nutrição do Centro Universitário Fametro - UNIFAMETRO – tendo sido aprovado pela banca examinadora composta pelos professores abaixo:

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. M^a. Roberta Freitas Celedonio.
Orientadora – Centro Universitário Fametro

Prof^a. M^a. Isabela Limaverde Gomes
Membro - Centro Universitário Fametro

Prof^a. Dra. Cristhyane Costa de Aquino
Membro - Centro Universitário Fametro

A Deus, pela força e cuidado durante toda esta jornada. A professora Roberta, pela disponibilidade e ajuda na orientação e apoio. Às nossas famílias que, com muito amor, incentivo e suporte, não mediram esforços para que chegássemos até esta etapa de nossas vidas.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a todos aqueles que contribuíram no decorrer desta jornada, em especial:

Ao poder superior, Deus, a quem nos deu o dom da vida, força e coragem durante toda esta longa caminhada.

As nossas famílias que, com muito carinho, incentivo e suporte, não mediram esforços para que chegássemos até esta etapa de nossas vidas.

Aos nossos colegas e amigos da faculdade pelo companheirismo e disponibilidade e que tornaram esse caminhar mais leve e prazeroso.

A todos os professores do curso de nutrição que de alguma forma contribuíram para nossa formação acadêmica.

A nossa orientadora, Profa. Roberta Celedonio, pelo apoio, disponibilidade e paciência na orientação e elaboração deste trabalho.

ESTRATÉGIAS NUTRICIONAIS NO TRATAMENTO DA ENXAQUECA: uma revisão integrativa

Camila Queiroz Lemos¹
Luiza Fabiola do Nascimento Cavalcante²
Roberta Freitas Celedonio³

RESUMO

Introdução: A enxaqueca ou cefaleia migrânea é um distúrbio neurológico comum acompanhado por dores de cabeça intensa que acomete um número significativo de indivíduos, sendo capaz de comprometer a qualidade de vida e as atividades diárias, apresentando um elevado impacto social e econômico. Estratégias nutricionais vêm sendo utilizadas no tratamento da enxaqueca, revelando importantes resultados na remissão dos sintomas. **Objetivo:** revisar na literatura evidências sobre estratégias nutricionais na sintomatologia da enxaqueca. **Metodologia:** trata-se de uma revisão de literatura do tipo integrativa elaborada a partir da seguinte pergunta norteadora: Há evidências sobre estratégias nutricionais na sintomatologia da enxaqueca? A busca de dados foi realizada com os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Submete Headings (MESH) na língua inglesa: *Nutrition Therapy OR Diet AND Migraine*, na base de dados Medical Literature and Retrieval System onLine (PUBMED). Adotou-se como critérios de inclusão ensaios clínicos publicados na língua inglesa entre os anos de 2018 e 2022, disponíveis na íntegra, que respondessem à pergunta norteadora. Foram excluídos trabalhos do tipo revisão, ensaios clínicos realizados com gestantes, ou que analisassem outras doenças em associação com a enxaqueca. **Resultados:** após a aplicação dos critérios de elegibilidade foram selecionados 10 estudos que possuíam maior predominância de realização no Irã (n=7), mas houve também nos Estados Unidos (n=1), na Suíça (n=1) e no Brasil (n=1). Quanto às características da amostra, os estudos foram realizados com pessoas de ambos os sexos, com exceção de um estudo que analisou apenas mulheres. As principais intervenções nutricionais encontradas nos estudos foram com a utilização de suplementos nutricionais como ômega 3, beta-hidroxibutirato, zinco, ácido alfa-lipoico, nanocurcumina, vitamina D, canela e gengibre, que mostraram resultados positivos principalmente quanto à frequência, intensidade, duração e/ou gravidade das dores de cabeça mensuradas através de ferramentas como: testes para obtenção do resultado do diário de dor de cabeça (HDR), teste de impacto da dor de cabeça (HIT 6) e pontuação do índice de enxaqueca (MHIS). **Conclusão:** Uma alimentação com potencial antioxidante e anti-inflamatórios, tem se mostrado de fundamental importância para a melhora das crises de enxaqueca, bem como o uso de suplementos e fitoterápicos mostrando eficácia na prevenção e no tratamento da enxaqueca. Através do estudo realizado, constatou-se que a suplementação de nutrientes apresenta bons resultados diante dos sintomas como frequência, duração e gravidade da enxaqueca. Porém, ainda são necessárias mais pesquisas para que sejam consolidadas as condutas.

Palavras-chave: Terapia nutricional; Transtornos de enxaqueca; Ciências da nutrição.

¹ Acadêmica do curso de graduação em Nutrição do Centro Universitário Fаметro – UNIFAMETRO.

² Acadêmica do curso de graduação em Nutrição do Centro Universitário Fаметro – UNIFAMETRO.

³ Professora orientadora do curso de graduação em Nutrição do Centro Universitário Fаметro – UNIFAMETRO.

ABSTRACT

Introduction: Migraine is a common neurological disorder accompanied by intense headaches that affects a significant number of individuals, compromising quality of life and daily activities, with a high social and economic impact. Nutritional strategies have been used to treat migraine and have shown important results in symptom remission. **Objective:** To review the literature for evidence on nutritional strategies for migraine symptoms. **Methodology:** This is an integrative literature review based on the following guiding question: Is there evidence of nutritional strategies in migraine symptoms? The data was searched using the following Health Sciences Descriptors (DeCS) and Medical Subject Headings (MESH) in English: Nutrition Therapy OR Diet AND Migraine, in the database Medical Literature and Retrieval System onLine (PUBMED). The inclusion criteria were clinical trials published in English between 2018 and 2022, available in full and answering the guiding question. We excluded review-type studies, clinical trials carried out with pregnant women, or those that analyzed other diseases in association with migraine. **Results:** After applying the eligibility criteria, 10 studies were selected, most of which were carried out in Iran (n=7), but also in the United States (n=1), Switzerland (n=1) and Brazil (n=1). As for the characteristics of the sample, the studies were carried out on people of both sexes, with the exception of one study which only looked at women. The main nutritional interventions found in the studies were the use of nutritional supplements such as omega-3, beta-hydroxybutyrate, zinc, alpha-lipoic acid, nanocurcumin, vitamin D, cinnamon and ginger, which showed positive results mainly in terms of the frequency, intensity, duration and/or severity of headaches measured using tools such as: headache diary score (HDR), headache impact test (HIT 6) and migraine headache index score (MHIS). **Conclusion:** A diet with antioxidant and anti-inflammatory potential has proved to be of fundamental importance in improving migraine attacks, as well as the use of supplements and herbal medicines showing efficacy in the prevention and treatment of migraines. The study found that the supplementation of nutrients showed good results in terms of symptoms such as frequency, duration and severity of migraines. However, more research is still needed to consolidate guidelines.

Keywords: Nutrition Therapy; Migraine Disorders; Nutritional Sciences.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 METODOLOGIA	9
3 RESULTADOS	9
4 DISCUSSÃO	17
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	20
REFERÊNCIAS	20

1 INTRODUÇÃO

A enxaqueca é uma doença neurológica crônica de fator genético, que se manifesta em episódios frequentes de dor de cabeça unilateral, com dor que pode variar entre moderada e forte quanto à intensidade e ter duração de até 72 horas. Além das fortes dores de cabeça, essas crises causam tontura, náuseas, vômito, sensibilidade à luz e som (Silva *et al.*, 2020).

A cefaleia pode ser classificada ainda em com aura descrita por crises recorrentes, de sintomas completamente reversíveis, unilaterais, visuais, sensoriais ou outros sintomas oriundos do sistema nervoso central, que geralmente se desenvolvem gradualmente. E cefaleia sem aura, também conhecida como a enxaqueca comum, caracterizada pelo surgimento de cefaleia recorrente, de localização unilateral, caráter pulsátil e intensidade moderada ou forte (Dodick, 2018). Ao longo da vida, um indivíduo pode apresentar episódios de enxaqueca com diferentes manifestações clínicas, e estas variando de um episódio para o outro (El-Metwally *et al.*, 2020).

O último relatório *Global Burden of Disease* apresenta a enxaqueca em segundo lugar entre as doenças com maior durabilidade, em que as pessoas são acometidas por muitos anos. A prevalência da enxaqueca pode chegar a 14%, a depender do local analisado, e a maior parte dos casos se manifestam antes dos 40 anos, sendo encontrada nas mulheres após a puberdade (Roos, 2019). Observa-se que as chances de mulheres desenvolverem enxaqueca é três vezes maior, principalmente depois do período da puberdade (Tiejen; Maly, 2020).

No Brasil, de acordo com a Sociedade Brasileira de Cefaleia, em 2018 a prevalência anual da enxaqueca era de quase 16%, sendo as mulheres as mais acometidas com 22%, já em homens esse percentual cai para 9%. Além disso, observa-se grande associação genética, em que 80% dos casos de pessoas com cefaleia apresentam algum familiar já acometido com esse problema (Speciali, 2018).

A doença pode ser detectada a partir dos relatos contados pelo paciente, dos sintomas e frequência com que eles se manifestam no indivíduo. Além disso, também são analisados o histórico clínico e familiar, e o diagnóstico geralmente é feito por um neurologista (Parreira, 2020). Dentre os diversos fatores relacionados ao seu desenvolvimento, um deles é a alimentação, que tem grande influência tanto como gatilho quanto como forma de prevenção ou tratamento (Pérez, 2020).

O uso de suplementos e fitoterápicos têm mostrado importantes resultados na terapia nutricional da enxaqueca, sendo observada a eficácia na prevenção e no tratamento da enxaqueca dos quais a riboflavina, coenzima Q10, magnésio e a vitamina D são os principais

utilizados por apresentarem propriedades antiinflamatórias auxiliando na redução das dores e na frequência das crises (Tzankova *et al.*, 2023). Com essa mesma finalidade, também se tem utilizado fitoterápicos como camomila e curcumina (Lopresti *et al.*, 2020).

Dentre os fitoterápicos podemos citar a *Cassia obtusifolia* (Ali; Park; Chang, 2021) e *Xanthium strumarium* L., amplamente utilizados na medicina fitoterápica tradicional chinesa pelos seus efeitos antiinflamatórios, analgésicos, antioxidantes, antibacterianos e antifúngicos (Fan *et al.*, 2019). Além disso, a ingestão de gengibre na alimentação de pacientes com cefaleia primária reduziu a intensidade das crises de enxaqueca e a cúrcuma diminuiu a intensidade dos sintomas de dor de cabeça (Nugraha *et al.*, 2022)

Neste contexto, a revisão integrativa almeja revisar evidências sobre estratégias nutricionais na sintomatologia da enxaqueca, a fim de proporcionar um compilado de informações relevantes que podem contribuir para o tratamento de enxaqueca, e assim despertar a possibilidade do uso destas estratégias na prática clínica.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura do tipo integrativa, que foi realizada a partir das seguintes etapas: elaboração de pergunta norteadora, coleta, avaliação, análise e interpretação dos dados, e apresentação dos resultados. Para sua realização elaborou-se a seguinte pergunta norteadora: Há evidências sobre estratégias nutricionais na sintomatologia da enxaqueca?

A busca de dados foi realizada de agosto a outubro de 2023, com o uso dos seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Submete Headings* (MESH) na língua inglesa: *Nutrition Therapy OR Diet AND Migraine*, na base de dados *Medical Literature and Retrivial System onLine* (PUBMED).

Este trabalho adotou como critérios de inclusão ensaios clínicos publicados na língua inglesa entre os anos de 2018 e 2022, disponíveis na íntegra, que respondessem à pergunta norteadora. Foram excluídos trabalhos do tipo revisão, ensaios clínicos realizados com gestantes, ou que analisassem outras doenças em associação com a enxaqueca.

A seleção dos trabalhos foi feita a partir de análises iniciais do título, resumo e leitura dos estudos, aplicando-se os critérios de elegibilidade e os dados foram sintetizados, agrupados e organizados em um quadro sinóptico para a comparação e discussão de informações que foram encontradas.

3 RESULTADOS

A partir da busca de dados e aplicação dos critérios de elegibilidade, foram selecionados 10 artigos para compor a presente revisão, conforme descritas as etapas no Quadro 1.

Quadro 1- Seleção dos estudos na base de dados PUBMED

Base de dados	Cruzamento das palavras-chave e descritores	Artigos Obtidos	Artigos de 2018 a 2022	Ensaaios clínicos	Excluídos pelo título	Excluídos pelo resumo	Lidos na íntegra	Selecionados para revisão
PUBMED	<i>(Nutrition Therapy OR Diet AND Migraine)</i>	740	270	39	8	14	17	10

Fonte: Elaborado pelas autoras (2023).

Os estudos selecionados para a revisão possuíam maior predominância de realização no Irã (n=7), mas houve também nos Estado Unidos (n=1), na Suíça (n=1) e no Brasil (n=1). Em relação ao ano de publicação, cinco publicações foram do ano de 2020, duas de 2022 e uma nos anos de 2021, 2019 e 2018. Quanto às características da amostra, os estudos foram realizados com pessoas de ambos os sexos, com exceção de um estudo que analisou apenas mulheres. Além disso, ocorreu grande variação do número de participantes, que oscilou entre 40 e 182 pessoas, e do tempo de intervenção de 8 semanas a 36 semanas, com exceção de um estudo que foi realizado apenas durante a internação hospitalar.

As principais intervenções nutricionais encontradas nos estudos foram com a utilização de suplementos nutricionais como ômega 3, beta-hidroxibutirato, zinco, ácido alfa-lipoico, nanocurcumina, vitamina D, canela e gengibre, que mostraram resultados positivos principalmente quanto a frequência, intensidade, duração e/ou gravidade das dores de cabeça mensuradas através de ferramentas como: testes para obtenção do resultado do diário de dor de cabeça (HDR), teste de impacto da dor de cabeça (HIT 6) e pontuação do índice de enxaqueca (MHIS). Desta forma, para melhor compreensão os principais achados foram dispostos de forma mais ampla e detalhada no quadro 2, que contempla autoria, ano e local de publicação, características da amostra, método, principais resultados e conclusão.

Quadro 2 – Distribuição das referências incluídas na revisão de literatura de acordo com autoria, ano e local de publicação, características da amostra, métodos, principais resultados e conclusão, Fortaleza, Brasil, 2023

Autoria, ano e local	Características da amostra	Método	Principais resultados	Conclusão
Kelishadi, <i>et al.</i> , 2022 Irã	n: 92 participantes Sexo: mulheres Idade: entre 20 e 50 anos	Tipo de estudo: ensaio paralelo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo Intervenção: os pacientes foram alocados aleatoriamente em dois grupos: <ul style="list-style-type: none"> • O grupo de intervenção (n = 47) recebeu 300 mg/dia de suplemento de ácido alfa-lipóico duas vezes ao dia, durante 3 meses; • O grupo de controle (n = 45) recebeu as cápsulas de placebo na mesma embalagem, dosagem, cor e forma para garantir um design cego. Os pacientes foram orientados a tomar as cápsulas 15 minutos antes do almoço e do jantar com um copo de água. Duração: 3 meses	- Gravidade, frequência, duração, dor de cabeça (HDR), teste de impacto da dor de cabeça (HIT 6) e pontuação do índice de enxaqueca (MHIS) não foram significativamente diferentes entre os dois grupos no início do estudo. - Deve-se notar que no grupo ácido alfa-lipóico todos os sinais clínicos, HDR, HIT-6 e MHIS mostraram uma diminuição significativa em comparação com o início do estudo (P <0,001, para todos).	Em conclusão, os resultados deste estudo propõem que o ácido alfa-lipóico tem efeitos benéficos nos sinais clínicos de enxaqueca. Portanto, o ácido alfa-lipóico pode ser considerado como potencial terapia adjuvante na enxaqueca.
Sedighiyan, <i>et al.</i> , 2022 Irã	N = 44 pacientes. Sexo: 42 mulheres e 2 homens. Idade: 20 a 50 anos.	Tipo de estudo: ensaio clínico, duplo-cego. Intervenção: foram divididos dois grupos: um recebeu nanocurcumina (80 mg/dia) incluindo duas cápsulas/dia e o outro placebo contendo óleo de parafina oral, 2 cápsulas/dia. Duração: dois meses.	- A nanocurcumina também reduziu significativamente a frequência, gravidade e duração das dores de cabeça (P <0,05).	O suplemento de nanocurcumina pode ser considerado uma abordagem promissora para o tratamento da enxaqueca por melhorar os sintomas clínicos.

<p>Ramsden <i>et al.</i>, 2021</p> <p>Estados Unidos</p>	<p>n: 182 participantes.</p> <p>Sexo: homens e mulheres, sendo 160 de mulheres e 22 de homens.</p> <p>Idade: Média de 38,3 anos</p>	<p>Tipo de estudo: Randomizado, duplo-cego modificado.</p> <p>Intervenção: Três dietas elaboradas com ácido eicosapentaenóico (EPA), ácido docosahexaenóico (DHA) e ácido linoléico (ALA):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dieta H3 (n=61): aumentar EPA+DHA para 1,5 g/dia e manter ALA em torno de 7 % de energia; • Dieta H3-L6 (n=61): aumentar EPA+DHA para 1,5 g/dia e diminuir o ALA para $\leq 1,8\%$ da energia; • Dieta controle (n=60) - manter EPA+DHA em <150 mg/dia e ALA cerca de 7% da energia. <p>Duração: 16 semanas</p>	<p>Em comparação com a dieta controle, as dietas H3 e H3-L6 diminuíram o total de horas de dor de cabeça por dia ($p=0,001$ e $p<0,001$), horas de dor de cabeça moderada a grave por dia ($p<0,001$) e dias de dor de cabeça por mês ($p=0,003$ e $<0,001$, respectivamente). O grupo H3-L6 teve quatro dias a menos de dor de cabeça por mês em comparação com o grupo controle ($P <0,001$) e dois dias a menos de dor de cabeça por mês em comparação com o grupo H3 ($P=0,001$). - A dieta H3-L6 diminuiu mais os dias de dor de cabeça por mês do que a dieta H3 (-2,0, -3,2 a -0,8), sugerindo benefício adicional da redução do ALA na dieta.</p>	<p>Embora as dietas não tenham melhorado significativamente a qualidade de vida, produziram reduções grandes e robustas na frequência e gravidade das dores de cabeça em relação à dieta controle.</p>
<p>Putananick <i>et al.</i>, 2020</p> <p>Suíça</p>	<p>n: 32 participantes.</p> <p>Sexo: 92% do sexo feminino.</p> <p>Idade = entre 18 e 65 anos. Média de 35, 15 anos</p>	<p>Tipo de estudo: estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, com um desenho cruzado</p> <p>Intervenção: Os pacientes foram divididos em:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grupo βHB, o DL-beta-hidroxitirato (βHB), na forma de sal de cálcio (Ca^{2+})-magnésio (Mg^{2+}) em pó (Ca-Mg-βHB). Em que receberam na primeira fase dose diária de 9g de Ca-βHB e na segunda fase 9g de Mg-βHB. - Grupo placebo recebeu sachês de Manitol cujo efeitos colaterais se assemelham ao do βHB. 	<p>- Não observaram nenhuma melhora clinicamente significativa na frequência ou intensidade da enxaqueca sob tratamento com βHB em comparação ao placebo. - O efeito do tratamento não foi modificado pela frequência da aura ou da enxaqueca.</p>	<p>Os resultados do estudo não obtiveram efeito benéfico na frequência ou intensidade da enxaqueca durante 12 semanas de tratamento com βHB.</p>

		- Todos participaram dos dois grupos, em que foram randomizados quanto a sequência de realização em placebo- β HB e β HB-placebo. Duração: 36 semanas		
Ahmadi <i>et al.</i> , 2020 Irã	n: 80 participantes. Sexo: ambos os sexos. Idade: entre 20 e 60 anos.	Tipo de estudo: um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo Intervenção: Foram divididos em dois grupos: <ul style="list-style-type: none"> • Grupo intervenção ($n=40$): receberam os tratamentos de rotina para pacientes com enxaqueca + cápsula de sulfato de zinco (220mg); • Grupo controle ($n=40$): receberam os tratamentos de rotina + cápsula placebo (contendo lactose) *O tratamento de rotina era de [200/500 mg de valproato de sódio, 50/100 mg de sumatriptano ou 1 mg de ergotamina] Duração: 8 semanas	- A suplementação de zinco resultou em uma redução significativa na frequência de crises de enxaqueca ($p=0,02$). - No entanto, outras características das crises de enxaqueca, como a gravidade da dor de cabeça, a duração das crises de enxaqueca e o resultado do diário de dor de cabeça (HDR), não foram afetadas após a suplementação de zinco.	Encontramos um efeito favorável da suplementação de zinco na frequência de crises de enxaqueca entre pacientes.
Ghorbani <i>et al.</i> , 2020a Irã.	n: 74 pacientes. Sexo: 10 homens e 64 mulheres. Idade: 18 e 45 anos.	Tipo de estudo: randomizado, controlado por placebo, de braço paralelo e duplo-cego Intervenção: Grupo da vitamina D3 ($n=38$) receberam suplementação de 2.000 UI (50 μ g)/dia e grupo do placebo ($n=36$). Duração: O período de tratamento foi de 12 semanas após um período inicial de 4 semanas sem intervenção.	- O grupo suplementado com vitamina D3 apresentou números mais baixos de dias de dor do que grupo placebo ($p=0,031$). - Após ajuste de frequência basal de crises de enxaqueca, idade, sexo e IMC a frequência média de crises no grupo de tratamento foi menor do que no grupo placebo ($p=0,042$). - Ao final da intervenção, houve diferença significativa na duração das crises ($p=0,014$), com menor duração no grupo vitamina D3	A suplementação de vitamina D3 com 2.000 UI (50 μ g)/dia por 12 semanas pode melhorar as características da enxaqueca, incluindo frequência, duração e gravidade.

			comparado ao grupo placebo, mesmo após ajuste ($p=0,035$). - A gravidade foi significativamente menor no grupo de intervenção em comparação aos controles.	
Ghorbani, <i>et al.</i> , 2020b Irã	n: 80 pessoas. Sexo: 64 mulheres e 16 homens. Idade: 18 a 45 anos.	Tipo de estudo: randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Intervenção: Os pacientes foram divididos em dois grupos: <ul style="list-style-type: none"> • O grupo 1: recebeu 2000 UI/d de vitamina D • O grupo 2: recebeu placebo indistinguível em sabor e aparência da vitamina D. Duração: 16 semanas	- Observou-se redução no número de dias de dor de cabeça entre os pacientes que receberam vitamina D ($p<0,001$), mesmo após ajuste para valores basais e fatores de confusão ($p=0,031$). - A vitamina D resultou em uma melhora na pontuação do Questionário de avaliação de incapacidade para enxaqueca no grupo de intervenção em comparação ao placebo ($p=0,016$). - Além disso, após controlar os níveis basais e outras variáveis o nível de gene da calcitonina (CGRP) pareceu ser significativamente menor após a suplementação de vitamina D do que os pacientes no braço placebo ($P=0,022$).	De acordo com os resultados apresentados, a suplementação de vitamina D pode potencialmente melhorar a enxaqueca. Portanto, a administração diária de 2.000 UI de vitamina D como terapia adjuvante pode ser considerada um agente bem tolerado e eficaz na melhora das características da enxaqueca e do nível de incapacidade.
Zareie et al, 2020 Irã	n: 43 pessoas Sexo: 35 mulheres e 8 homens Idade: 20 a 50 anos	Tipo de estudo: ensaio randomizado duplo-cego controlado por placebo Intervenção: Os pacientes foram divididos aleatoriamente em dois grupos e convidados a consumir três cápsulas de canela ou placebo após cada refeição principal	- A frequência e a gravidade de ataques reduziram após a intervenção em comparação com o grupo controle ($p < 0,001$, ambos). - A duração média dos ataques foi reduzida de no grupo canela, enquanto não mudou significativamente no grupo placebo.	O consumo de canela reduziu significativamente a frequência, gravidade e duração das crises de enxaqueca.

		<ul style="list-style-type: none"> • O grupo 1 recebeu cápsulas de canela (600 mg de <i>Cinnamomum zeylanicum</i> (canela do Ceilão) +100 mg de amido de milho) • O grupo 2 recebeu cápsulas de placebo contendo 100 mg de amido de milho; <p>Duração: 2 meses</p>	A diferença entre os dois grupos foi estatisticamente significativa ($p = 0,02$).	
Abdolahi, <i>et al.</i> , 2019 Irã	<p>n: 74 pessoas</p> <p>Sexo: 15 homens e 59 mulheres</p> <p>Idade: 20 a 50 anos</p>	<p>Tipo de estudo: randomizado, duplo-cego, controlado por placebo</p> <p>Intervenção: os participantes foram randomizados em quatro grupos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) receberam 1.800 mg w-3 e 80 mg nano-curcumina. 2) recebeu 1.800mg de w-3 e um nano-placebo de curcumina (óleo de parafina). 3) recebeu um placebo de w-3 e 80 mg nano-curcumina (uma cápsula/dia). 4) grupo controle recebeu um placebo de w-3 (óleo de parafina) e um nano-placebo de curcumina (óleo de parafina). <p>Cada cápsula de w-3 compreendia EPA: 600 mg e DHA: 300 mg</p> <p>Duração: 2 meses</p>	<p>- O tratamento com w-3, nano-curcumina e uma combinação de ambos reduziu significativamente o número de ataques.</p> <p>- Pacientes que tomaram w-3 + nano-curcumina mostrou redução no ataque de dor de cabeça ($p < 0,001$), maior que nos grupos tratados com w-3 ou nanocurcumina isolados ($p < 0,05$).</p> <p>- A gravidade de dor reduziu-se com a combinação de w-3+nano-curcumina e nos grupos isolados de w-3 e nanocurcumina.</p> <p>- A duração da dor de cabeça foi reduzida no grupo que recebeu o w-3 e nanocurmina combinados, e nos que receberam o w-3 ($p < 0,05$), mas não nos grupos nano-curcumina e controle.</p>	A terapia combinada de ácidos graxos w-3 e nanocurcumina pode ser considerada uma nova abordagem promissora na prevenção da enxaqueca. Mas a suplementação dos compostos isolados também promove resultados promissores.
Martins, <i>et al.</i> , 2018 Brasil	<p>n: 60 pessoas</p> <p>Sexo: 52 mulheres e 8 homens</p>	<p>Tipo de estudo: randomizado, duplo-cego e controlado por placebo</p> <p>Intervenção: Os pacientes foram divididos em dois grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupo 1 (n=30): recebeu placebo (celulose) e 100 mg de cetoprofeno intravenoso; 	Os pacientes que receberam o gengibre relataram menor intensidade de dor em todas as escalas. Eles também tiveram maior redução na intensidade da dor de cabeça de intensa/moderada para leve/sem dor em 1 h ($p = 0,04$), 1,5 h	O estudo apresenta que a adição de gengibre a uma estratégia de anti-inflamatórios não esteróides (ou seja, cetoprofeno

	<p>Idade: 18 a 60 anos.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Grupo 2 (n=30): recebeu 400 mg de extrato de gengibre (5% de ingrediente ativo) e 100 mg de cetoprofeno intravenoso. <p>Duração: internação hospitalar.</p>	<p>(p= 0,01) e 2 h (p=0,04) após a medicação.</p> <p>- Diminuição ou remissão da dor foi acompanhada de melhoria da capacidade funcional, em que mais pacientes relataram "nenhuma incapacidade" no grupo gengibre em comparação ao placebo (0,5h: p=0,05; 1h, 1,5h e 2h: p< 0,01).</p> <p>- Doentes que não sentiam dor ao fim de 2 h foi mais elevada nos que receberam extrato de gengibre (p=0,03)</p>	<p>intravenoso) pode contribuir para o tratamento da crise de enxaqueca.</p>
--	------------------------------------	--	---	--

Legenda: **AG:** ácidos graxos; **ALA:** ácido alfa-linolênico; **βHB:** beta-hidroxibutirato; **CGRP:** Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina; **DHA:** ácido docosa-hexaenoico; **EPA:** ácido eicosapentaenoico; **HDR:** resultado do diário de dor de cabeça; **HIT:** teste de impacto da dor de cabeça; **IMC:** índice de massa corporal; **MHIS:** pontuação do índice de enxaqueca; **PCR:** Reação em cadeia da polimerase.

Fonte: Autoras (2023).

4 DISCUSSÃO

Ao analisar os estudos selecionados, observou-se que diferentes estratégias nutricionais proporcionaram importantes benefícios na redução da enxaqueca, como a suplementação de ácidos graxos ômega 3 e 6, promovendo reduções na frequência, duração e gravidade das dores de cabeça (Abdolahi *et al.*, 2019; Ramsden *et al.*, 2021), possivelmente por meio de suas propriedades anti-inflamatórias relacionadas aos mecanismos fisiopatológicos da enxaqueca (Yorns *et al.*, 2013).

Corroborando com o achado, Tajmirriahi *et al.*, (2012) realizaram um estudo que comparou o uso de suplementação de valproato de sódio com a de ômega 3, com uso de valproato de sódio apenas em crises de enxaqueca e constataram uma redução significativa na gravidade e frequência da dor de cabeça no grupo com suplementação de óleo de peixe em comparação com o valproato de sódio isolado. Resultados semelhantes também foram encontrados a partir do uso de óleo de peixe e o azeite de oliva, sem diferença entre eles, sugerindo que ambos sejam benéficos no tratamento da migrânea (Harel *et al.*, 2001).

Outra estratégia aplicada a episódios de enxaqueca foi a suplementação de beta-hidroxibutirato, um corpo cetônico (Taylor *et al.*, 2018), que é substrato metabólico produzido pelo fígado sob condições de ingestão de dietas com alto teor de gordura e baixo teor de carboidratos, entre outros (Brietzke *et al.*, 2018). Pesquisas sugerem um efeito profilático substancial da dieta cetogênica em pacientes com enxaqueca, como a de Di Lorenzo *et al.* (2015), realizado com 96 mulheres com enxaqueca e excesso de peso, que encontrou que a dieta cetogênica proporcionou a redução da frequência e intensidade da enxaqueca. Entretanto Putananick *et al.* (2020), não obtiveram efeito benéfico a partir da suplementação de beta-hidroxibutirato nesses sintomas durante 12 semanas de tratamento.

Também tem sido observada ação de forma positiva na frequência, duração e gravidade de ataques de enxaqueca quando utilizado o zinco, um íon metálico de grande importância para o sistema nervoso central (Choi *et al.*, 2020). Em um estudo conduzido por Ahmadi *et al.* (2020), verificaram que a suplementação de 220 mg de sulfato de zinco proporcionou uma redução significativa na frequência de crises de enxaqueca em comparação ao grupo placebo. Um outro estudo analisou a suplementação de gluconato de zinco (15 mg/dia) durante 12 semanas e verificou a redução significativa não só da frequência, mas também dos períodos de crises de enxaqueca, da gravidade da enxaqueca e impacto na qualidade de vida (MIDAS) (Mazaheri *et al.*, 2021).

Além das dores de cabeça, a enxaqueca também acaba sendo responsável pela incapacidade apresentada pelos seus portadores, causando assim repercussões negativas quanto a qualidade de vida (Oliveira *et al.*, 2016). Durante as crises, esses demonstram dificuldade para executar atividades básicas do dia a dia, fraqueza, exaustão e diversos outros problemas (Speciali, 2011).

Kelishadi *et al.* (2022) analisaram outra estratégia que foi a suplementação de ácido alfa-lipoico (300mg/d) por 3 meses e encontraram reduções significativas na gravidade, frequência, como também nos sinais clínicos de resultado diário de dor de cabeça (HDR), teste de impacto da dor de cabeça (HIT) e pontuação do índice de enxaqueca (MHIS), mas não teve uma resposta significativa da duração. De forma semelhante Magis *et al.* (2007), administrou 600 mg de ácido alfa-lipoico durante um período de três meses em indivíduos com enxaqueca e encontrou uma redução significativa na frequência de crises, dias e gravidade da dor de cabeça, demonstrando que pode ser eficaz na diminuição da sintomatologia da enxaqueca.

Outro achado interessante foi a partir da suplementação de vitamina D em que Ghorbani *et al.* (2020a) e Ghorbani *et al.* (2020b) encontraram relação positiva entre a sua suplementação e a melhora de características da enxaqueca, incluindo frequência, duração, gravidade, capacidade funcional e regulação do gene da calcitonina (CGRP). Em que conseguiu proporcionar aos afetados reduções até mesmo na utilização de analgésicos.

A vitamina D é capaz de exercer diversas funções no organismo (Sauter, 2007) e sua deficiência pode alterar o funcionamento celular, facilitar o aparecimento de doenças de amplos espectros, além de se associar a um risco aumentado de infecções, aumento da dor e conseqüentemente, prejuízo a qualidade de vida (Griffin, 2018). Observa-se que pessoas que sofrem com enxaqueca apresentam um maior déficit desta vitamina, sendo ainda maior se apresentarem enxaqueca crônica, sugerindo que quanto mais severa a deficiência nutricional maior a manifestação da enxaqueca (Rapisarda *et al.*, 2018).

Desta forma, observa-se que a suplementação de vitamina D apresenta efeito na melhora da enxaqueca por proporcionar elevação dos níveis de 25-hidroxivitamina D (25-OHD) bem como pela atenuação dos níveis de CGRP (Ghorbani *et al.*, 2020a). Além disso, uma revisão que analisou a suplementação de vitamina D com a enxaqueca, observou que além da terapia medicamentosa usada tradicionalmente nesses casos, a administração de vitamina D pode reduzir a frequência de crises em pessoas com enxaqueca, mas que esse resultado precisa ainda ser confirmado (Ghorbani *et al.*, 2019). Reforçando esse achado, uma meta-análise de estudos randomizados controlados encontrou que o tratamento com vitamina D está associado a um número substancialmente reduzido de dias de dor de cabeça, frequência de crises de dor

de cabeça, gravidade da dor de cabeça, e pontuação de avaliação de incapacidade para enxaqueca. Concluindo que é uma estratégia eficaz no alívio da enxaqueca (Zhang *et al.*, 2020).

O CGRP atenuado pela vitamina D é um neuropeptídeo vasoativo contendo 37 aminoácidos que desempenha um papel na vasodilatação, modulando o sistema imunológico, inflamação neuronal e transmissão de sinais de dor (Malhotra, 2016). É um importante fator a ser estudado em relação à enxaqueca, por contribuir para uma variedade de mecanismos fisiopatológicos envolvidos na sensibilização neste tipo de dor. Os estudos sobre os efeitos da vitamina D no CGRP são considerados recentes, o que exigem mais pesquisas que melhor expliquem o mecanismo entre a suplementação e esse efeito.

Outra estratégia aplicada para esses pacientes foi a suplementação de gengibre, que possui efeito antioxidante, analgésico e antiinflamatório, e vem sendo constantemente utilizado no tratamento de uma série de doenças (Rahmani *et al.*, 2014). Em um estudo realizado com 60 pessoas de ambos os sexos, diagnosticadas com enxaqueca, Martins *et al.* (2018), observaram um melhor resultado naqueles que receberam o extrato de gengibre associado com cetoprofeno, apresentando melhora na intensidade da dor, em comparação com os que receberam placebo.

Chen *et al.* (2018), em estudo no qual é apresentado a eficácia do gengibre para o tratamento da enxaqueca também encontrou resultado semelhante. Para este experimento, o gengibre foi administrado pelas vias oral ou sublingual, em que foi visualizado que pacientes que utilizaram gengibre como forma de tratamento, obtiveram ausência de dor por 2 horas, além de diminuição de sintomas associados, como náuseas e vômitos.

Para a redução dos sintomas da enxaqueca Sedighiyan *et al.* (2022) conduziram um estudo no qual analisaram a ação da nanocurcumina, sendo encontrada a redução da frequência, gravidade e duração das dores. Um ensaio clínico realizado com 44 mulheres com enxaqueca suplementou por dois meses 1g de curcumina dividida em duas doses diárias após as principais refeições e observaram resultados semelhantes (Rezaie *et al.*, 2021). Além disso, essa também acaba sendo analisada em associação com outros compostos, como no estudo realizado por Abdolahi *et al.* (2019), que investigaram seu uso com o ômega 3 sob os sintomas das crises de enxaqueca, também encontrando redução da gravidade e frequência das dores de cabeça. Sua resposta em pessoas com enxaqueca pode ser em decorrência do seu efeito antiinflamatório, analgésico e antioxidante (Bulboacă *et al.*, 2017).

Outra planta medicinal que vem sendo aplicada na enxaqueca é a canela (*Cinnamomum zeylanicum*) que apresenta, entre seus potenciais benefícios para a saúde, propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e neuroprotetoras (Vallianou *et al.*, 2019). Sua suplementação na dose de 600 mg três vezes ao dia por 2 meses em adultos de ambos os sexos

que sofriam com enxaqueca, resultou na redução significativamente da frequência, gravidade e duração das crises (Zareie *et al.*, 2020).

Khorvash *et al.* (2020) mostraram que a canela promove redução nos níveis séricos de IL-6 e de óxido nítrico (NO) associando esse resultado ao seu potencial anti-inflamatório e neuroprotetor. A IL-6 e o NO são moléculas pró-inflamatórias relacionadas aos mecanismos patogênicos da enxaqueca (Vallejo *et al.*, 2010). A redução na produção da citocina inflamatória IL-6 pode estar associada a presença do composto cinamaldeído, principal componente bioativo da canela (Kim *et al.*, 2018), que também exerce efeito sobre o NO, ao suprimir a enzima óxido nítrico sintase (NOS) (Hadi *et al.*, 2018). Diante dos resultados apresentados, as plantas medicinais podem ser usadas como agentes acessíveis e com baixos efeitos adversos para aliviar a dor e os sintomas da enxaqueca (Bagherniya *et al.*, 2018).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Uma alimentação com potencial antioxidante e anti-inflamatórios, tem se mostrado de fundamental importância para a melhora das crises de enxaqueca, bem como o uso de suplementos e fitoterápicos mostrando eficácia na prevenção e no tratamento da enxaqueca.

Através do estudo realizado, constatou-se que a suplementação de nutrientes como ômega 3, beta-hidroxibutirato, zinco, ácido alfa-lipoico, nanocurcumina, vitamina D, canela e gengibre, apresentaram bons resultados diante dos sintomas como frequência, duração e gravidade da enxaqueca.

Diante disto, consideramos o desenvolvimento deste estudo como de grande valia por trazer um compilado de informações relevantes e promissoras, podendo estas serem utilizadas ao se traçar estratégias no tratamento para a enxaqueca de forma ainda mais eficiente visando o alívio e a diminuição das crises. Porém, ainda são necessárias mais pesquisas para o estabelecimento de condutas.

REFERÊNCIAS

Abdolahi, M.; Jafarieh, A.; Sarraf, P.; Sedighyan, M.; Yousefi, A.; Tafakhori, A.; Abdollahi, H.; Salehinia, F.; Djalali, M. The Neuromodulatory Effects of ω -3 Fatty Acids and Nano-Curcumin on the COX-2/ iNOS Network in Migraines: A Clinical Trial Study from Gene

Expression to Clinical Symptoms. **Endocr Metab Immune Disord Drug Targets**, v. 19, n. 6, p. 874-884, 2019.

Ahmadi, H.; Mazloumi-Kiapey, S. S.; Sadeghi, O.; Nasiri, M.; Khorvash, F.; Mottaghi, T.; Askari, G. Zinc supplementation affects favorably the frequency of migraine attacks: a double-blind randomized placebo-controlled clinical trial. **Nutrition Journal**, v. 19, p. 1-8, 2020.

Ali, M.Y.; Park, S.; Chang, M. Phytochemistry, Ethnopharmacological Uses, Biological Activities, and Therapeutic Applications of *Cassia obtusifolia* L.: A Comprehensive Review. **Molecules**, v. 26, n. 20, p. 1-24, 2021.

Bagherniya, M.; Nobili, V.; Blesso, C. N.; Sahebkar, A. Medicinal plants and bioactive natural compounds in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A clinical review. **Pharmacological Research**, v. 130, p. 213-240, 2018.

Brietzke, E.; Mansur, R.; Subramaniapillai, M.; Vicent Martínez, B.; Vinberg, M.; Pinto, A.; Rosenblat, J.; Roger ho, C., McIntyre, R. Ketogenic diet as a metabolic therapy for mood disorders: Evidence and developments. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 94, p. 11–16, 2018.

Bulboacă, A.; Bolboacă, S.; Stănescu, I.; Sfrângeu, C.; Bulboacă, A. Preemptive analgesic and antioxidative effect of curcumin for experimental migraine. **BioMed Research International**, v. 2017, 2017.

Chen, L.; Cai, Z. The efficacy of ginger for the treatment of migraine: A meta-analysis of randomized controlled studies. **The American journal of emergency medicine**, v. 46, p. 567-571, 2021.

Choi, S.; Hong, D. K.; Choi, B. Y.; Suh, S. W. Zinc in the brain: friend or foe? **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 23, p. 8941, 2020.

Di Lorenzo, C.; Coppola, G.; Sirianni, G.; Di Lorenzo, G.; Bracaglia, M.; Di Lenola, D.; Siracusano, A.; Rossi, P.; Pierelli, F. Migraine improvement during short lasting ketogenesis: a proof-of-concept study. **European journal of neurology**, v. 22, n. 1, p. 170–177, 2015.

Dodick, D. W. Migraine. **The Lancet**, [S.L.], v. 391, n. 10127, p. 1315-1330, 2018.

- El-Metwally, A.; Toivola, P.; AlAhmary, K.; Bahkali, S.; AlKhathaami, A.; Al Ammar, S. A.; Almustanyir, S. The Epidemiology of Migraine Headache in Arab Countries: A Systematic Review. **The Scientific World Journal**, [s. l], p. 1-11, 2020.
- Fan, W.; Fan, L.; Peng, C.; Zhang, Q.; Wang, L.; Li, L.; Wang, J.; Zhang, D.; Peng, W.; Wu, C. Traditional Uses, Botany, Phytochemistry, Pharmacology, Pharmacokinetics and Toxicology of *Xanthium strumarium* L.: A Review. **Molecules**, v. 24, n. 2, p.1-40, 2019.
- Ghorbani, Z.; Togha, M.; Rafiee, P.; Ahmadi, Z. S.; Rasekh Magham, R.; Haghghi, S.; ... Mahmoudi, M. Vitamin D in migraine headache: a comprehensive review on literature. **Neurological sciences**, v. 40, p. 2459-2477, 2019.
- Ghorbani, Z.; Togha, M.; Rafiee, P.; Ahmadi, Z.S.; Rasekh Magham, R.; Djalali, M.; ... Mahmoudi, M. Vitamin D3 might improve headache characteristics and protect against inflammation in migraine: a randomized clinical trial. **Neurological Sciences**, v. 41, p. 1183-1192, 2020a.
- Ghorbani, Z.; Rafiee, P.; Fotouhi, A.; Haghghi, S.; Rasekh Magham, R.; Ahmadi, Z. S., ... Togha, M. The effects of vitamin D supplementation on interictal serum levels of calcitonin gene-related peptide (CGRP) in episodic migraine patients: post hoc analysis of a randomized double-blind placebo-controlled trial. **The journal of headache and pain**, v. 21, n. 1, p. 1-13, 2020b.
- Griffin, N.; Dowling, M. Vitamin D supplementation and clinical outcomes in cancer survivorship. **British Journal of Nursing**, v. 27, n. 19, p. 1121-1128, 2018.
- Hadi, A.; Campbell, M. S.; Hassani, B.; Pourmasoumi, M.; Salehi-Sahlabadi, A.; Hosseini, S. A. The effect of cinnamon supplementation on blood pressure in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Clinical Nutrition ESPEN**, v. 36, p. 10-16, 2020.
- Harel, Z.; Gascon, G., Riggs, S., Vaz, R., Brown, W., & Exil, G. Supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids in the management of recurrent migraines in adolescents. **Journal of Adolescent Health**, v. 31, n. 2, p. 154-161, 2002.
- Holick, M.; Chen, T.; Lu, Z.; Sauter, E. Vitamin D and skin physiology: AD-lightful story. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 22, n. 2, p. 28-33, 2007.

Kelishadi, M. R. Naeini, A. A., Khorvash, F., Askari, G., Heidari, Z.. The beneficial effect of Alpha-lipoic acid supplementation as a potential adjunct treatment in episodic migraines. **Scientific reports**, v. 12, n. 1, p. 271, 2022.

Khorvash, F.; Askari, G.; Zarei, A.. The effect of cinnamon on migraine treatment and blood levels of CGRP and IL-6: A double-blinded randomized controlled clinical trial. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 405, p. 106-107, 2019.

Kim, M.; Na, J.; Lee, J. Anti-inflammatory effects of trans-cinnamaldehyde on lipopolysaccharide-stimulated macrophage activation via MAPKs pathway regulation. **Immuopharmacology and immunotoxicology**, v. 40, n. 3, p. 219-224, 2018.

Lopresti, A.; Smith, S.; Drummond, P. Herbal treatments for migraine: a systematic review of randomized: controlled studies. **Phytotherapy Research**, [S.L.], v. 34, n. 10, p. 2493-2517, 2020.

Magis, D., Ambrosini, A., Sándor, P., Jacquy, J., Laloux, P.; Schoenen, J. A randomized double-blind placebo-controlled trial of thioctic acid in migraine prophylaxis. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 47, n. 1, p. 52-57, 2007.

Malhotra, R. Understanding migraine: Potential role of neurogenic inflammation. **Annals of Indian Academy of Neurology**, v. 19, n. 2, p. 175, 2016.

Martins, L. B.; Rodrigues, A. M. D. S.; 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. 39, n. 1, p. 68-76, 2019.

Mazaheri, M.; Aghdam, A. M.; Heidari, M.; Zarrin, R. Assessing the effect of zinc supplementation on the frequency of migraine attack, duration, severity, lipid profile and hs-CRP in adult women. **Clinical nutrition research**, v. 10, n. 2, p. 127, 2021.

Nugraha, A. S.; Agustina, R.P.; Mirza, S.; Rani, D.M.; Winarto, N.B.; Triatmoko, B.; Pratama, A.N.W.; Keller, P.A.; Wangchuk, P. Phytochemistry and Pharmacology of Medicinal Plants Used by the Tenggerese Society in Java Island of Indonesia. **Molecules**, v. 27, n. 21, p. 1-25, 2022.

Oliveira, G. S. R.; Souza, P. de A.; Marcack, R. F. Influências da cefaleia no cotidiano de estudantes universitários. **Seminário Estudantil de Produção Acadêmica**, v. 15, 2016.

Parreira, E.; Luzeiro, I.; Monteiro, J. Enxaqueca Crónica e Refratária: como diagnosticar e tratar. **Acta Médica Portuguesa**. Enxaqueca Crónica e Refratária, [s. l], p. 753-760, 2020.

Pérez, M.; Gracia, M.; Diago, E.; Lasaosa, S. Epidemiología de la migraña en España y Latinoamérica. **Revista de Neurología**, [S.L.], v. 71, n. 03, p. 110, 2020.

Putananickal, N.; Gross, E. C.; Orsini, A. L.; Schmidt, S.; Hafner, P.; Gocheva, V.; ..., Fischer, D. Efficacy and safety of exogenous beta-hydroxybutyrate for preventive treatment in episodic migraine: A single-centred, randomised, placebo-controlled, double-blind crossover trial. **Cephalalgia**, v. 42, n. 4-5, p. 302-311, 2022.

Rahmani, A. H.; Aly, S. M. Active ingredients of ginger as potential candidates in the prevention and treatment of diseases via modulation of biological activities. **International journal of physiology, pathophysiology and pharmacology**, v. 6, n. 2, p. 125, 2014.

Ramsden, C.; Zamora, D., Faurot, K. R., MacIntosh, B., Horowitz, M., Keyes, G.; Yuan, Z.; Miller, V.; Lynch, C.; Honvoh, G.; Park, J.; Levy, R.; Domenichiello, A.; Johnston, A.; Majchrzak-Hong, S.; Hibbeln, J.; Barrow, D.; Loewke, J.; Davis, J.; Mannes, A.; Palsson, O.; Suchindran, C.; Gaylord, S.; Mann, J. Dietary alteration of n-3 and n-6 fatty acids for headache reduction in adults with migraine: Randomized controlled trial. **bmj**, v. 374, 2021.

Rapisarda, L.; Mazza, M. R.; Tosto, F.; Gambardella, A.; Bono, F.; Sarica, A. Relationship between severity of migraine and vitamin D deficiency: a case-control study. **Neurological Sciences**, v. 39, p. 167-168, 2018.

Rezaie, S.; Askari, G.; Khorvash, F.; Tarrahi, M.; Amani, R. Effects of curcumin supplementation on clinical features and inflammation, in migraine patients: A double-blind controlled, placebo randomized clinical trial. **International journal of preventive medicine**, v. 12, 2021

Roos, C. Migraine : données épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques. **Biologie Aujourd'hui**, [S.L.], v. 213, n. 1-2, p. 35-41, 2019.

- Sedighyan, M.; Jafari, E.; Athar, S.S.; Yekaninejad, M.S.; Alvandi, E.; Abdolahi, M.; Djalali, M. The effects of nano-curcumin supplementation on leptin and adiponectin in migraine patients: a double-blind clinical trial study from gene expression to clinical symptoms. **Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)**, v. 23, n. 5, p. 711-720, 2023.
- Silva, A. C. A. da .; Matos, M. C. P.; Landim, L. A. dos S. R. .; Oliveira, L. M. N. de. Relationship between eating habits and triggering factors of migraine crises. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 9, n. 11, p. e74491110541, 2020.
- Speciali, J. Protocolo nacional para diagnóstico e manejo das cefaleias nas unidades de urgência do Brasil. **Academia Brasileira de Neurologia–Departamento Científico de Cefaleia Sociedade Brasileira de Cefaleia**, [s. l.], v. 205, p. 1-11, 2018
- Speciali, J. Cefaleias. **Ciência e Cultura**, v. 63, n. 2, p. 38-42, 2011.
- Tajmiriahi, M.; Soheli-pour, M.; Basiri, K.; Shaygannejad, V.; Ghorbani, A.; & Saadatinia, M. The effects of sodium valproate with fish oil supplementation or alone in migraine prevention: a randomized single-blind clinical trial. **Iranian journal of neurology**, v. 11, n. 1, p. 21, 2012.
- Taylor, M.; Sullivan, D.; Mahnken, J.; Burns, J.; Swerdlow, R. Feasibility and efficacy data from a ketogenic diet intervention in Alzheimer’s disease. **Alzheimer’s & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions**, v. 4, p. 28–36, 2018.
- Tietjen, Gretchen E.; Maly, Emily F. Migraine and Ischemic Stroke in Women. A Narrative Review.Headache. **The Journal of Head and Face Pain**, [S.L.], v. 60, n. 5, p. 843-863, 4 abr. 2020.
- Tzankova, V.; Becker, W.; Chan, T. Pharmacologic prevention of migraine. **Canadian Medical Association Journal**, [S.L.], v. 195, n. 5, p. 187-192, 5 fev. 2023.
- Vallejo, R.; Tilley, D.; Vogel, L.; Benyamin, R. The role of glia and the immune system in the development and maintenance of neuropathic pain. **Pain practice**, v. 10, n. 3, p. 167-184, 2010.

Vallianou, N.; Tsang, C.; Taghizadeh, M.; Davoodvandi, A.; Jafarnejad, S. Effect of cinnamon (*Cinnamomum Zeylanicum*) supplementation on serum C-reactive protein concentrations: A meta-analysis and systematic review. **Complementary therapies in medicine**, v. 42, p. 271-278, 2019.

Zareie, A.; Sahebkar, A.; Khorvash, F.; Bagherniya, M.; Hasanzadeh, A.; Askari, G.. Effect of cinnamon on migraine attacks and inflammatory markers: A randomized double-blind placebo-controlled trial. **Phytotherapy Research**, v. 34, n. 11, p. 2945-2952, 2020.

Zhang, Y. F.; Xu, Z. Q.; Zhou, H. J.; Liu, Y. Z.; Jiang, X. J. The Efficacy of Vitamin D supplementation for migraine: a meta-analysis of randomized controlled studies. **Clinical Neuropharmacology**, v. 44, n. 1, p. 5-8, 2021.

Yorns, R.; Hardison, H. Huntley. Mitochondrial dysfunction in migraine. In: **Seminars in pediatric neurology**. WB Saunders, p. 188-193, 2013.