



## MARCADORES INFLAMATÓRIOS E MAGNÉSIO SÉRICOS EM PACIENTES COM MIGRÂNEA - UM ESTUDO CASO-CONTROLE

### INFLAMMATORY MARKERS AND SERUM MAGNESIUM IN PATIENTS WITH MIGRAINE - A CASE-CONTROL STUDY

Franciluz Moraes Bispo<sup>1\*</sup>, Arquimedes Cavalcante Cardoso<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mestre pelo programa de Ciências e Saúde da Universidade Federal do Piauí (UFPI); Médico do departamento de Neurologia do Hospital Universitário da UFPI.

<sup>2</sup>Doutor em Ciências Médicas pelo Universidade estadual de Campinas; Docente na área de Neurologia da Universidade Federal do Piauí.

**\*Autor correspondente:**  
Franciluz Moraes Bispo – Email: [franciluzmb@gmail.com](mailto:franciluzmb@gmail.com).

Recebido: 20 mar. 2024  
Aceito: 14 abr. 2024

Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Licença Creative Commons.



**RESUMO:** **Introdução:** Migrânea é uma condição ubíqua. Agentes inflamatórios em níveis mais elevados desencadeiam a ativação dos nervos trigêmeos e a liberação de neuropeptídeos e causam neuroinflamação. Deficiência de magnésio desempenha papel estimulando a propagação da depressão cortical. Este estudo tem como objetivo determinar a correlação entre marcadores inflamatórios, magnésio e migrânea. **Métodos:** Estudo Prospectivo, caso-controle, quantitativo. Dividido em 2 grupos: Caso e Controle. Incluiu pessoas saudáveis entre 18 e 60 anos. Preencheu-se um formulário com dados antropométricos, socioeconômicos e clínicos e níveis de magnésio e marcadores inflamatórios. Analisado usando SPSS. **Resultados:** Grupos foram significativamente diferentes na história familiar e insônia. Magnésio[Controle:1,97±0,16,Caso:2,06±0,40;p:0,379], Proteína-C Reativa [Controle:4,40±3,66,caso:3,17±4,61,p:0,088], VHS[Controle:7,34±6,71, Caso:16,16±13,50, p:<0,00001], LDL-c [Controle:98,49±31,33, Caso:116,65±38,55, p:0,035], HDL-c[Controle:61,45±19,11, Caso:50,36±19,04, p:0,005], Ferritina[Controle:63,37±64,93, Caso:105,34±213,11, p:0,315], Fibrinogênio[Controle:279,79±93,12, Caso:378,32±131,82, p:0,017]. **Conclusão:** Houve correlação significativa entre migrânea, insônia e herança familiar. A relação entre migrânea e marcadores inflamatórios foi significativa para LDL-c, VHS, fibrinogênio e HDL-c. No magnésio, não houve diferenças.

**PALAVRAS-CHAVE:** Inflamação Neurogênica. Magnésio. Migrânea.

**ABSTRACT:** **Introduction:** Migraine is a ubiquitous condition. A higher inflammatory level agents trigger trigeminal nerves activation and neuropeptides release and cause neuroinflammation. Magnesium deficiency plays a role stimulating spreading cortical depression. This study aims to determine the correlation among inflammatory-markers, magnesium and migraine. **Methods:** Prospective, case-control, quantitative. Divided into 2 groups: Case and Control. Included healthy people between 18 to 60 years. A form with anthropometric, socioeconomic and clinical data and Magnesium and inflammatory-markers serum were filled. Analyzed using SPSS. **Results:** Groups were significantly different in migraine family history and insomnia. Magnesium [Control:1.97±0.16, Case:2.06±0.40; p:0.379], C-Reactive Protein [Control:4.40±3.66, case:3.17±4.61, p:0.088], ESR [Control:7.34±6.71, Case:16.16±13.50, p:<0.00001], LDL-c [Control:98.49±31.33, Case:116.65±38.55, p:0.035], HDL-c [Control:61.45±19.11, Case:50.36±19.04, p:0.005], Ferritin [Control:63.37±64.93, Case:105.34±213.11, p:0.315], Fibrinogen [Control:279.79±93.12, Case:378.32±131.82, p:0.017]. **Conclusion:** There was a significant correlation among migraine, insomnia and family inheritance. The ratio between migraine and inflammatory-markers was significant for LDL-c, ESR, fibrinogen and HDL-c. In magnesium, no significant differences.

**KEYWORDS:** Neurogenic Inflammation. Magnesium. Migraine.

## INTRODUÇÃO

A migrânea é uma condição neurológica ubíqua e afeta aproximadamente 1 bilhão de pessoas em todo o mundo, principalmente mulheres. É a segunda principal causa de absentismo e é responsável por mais absentismo do que todas as outras doenças neurológicas. O diagnóstico é baseado em critérios clínicos fornecidos pela Classificação Internacional de Cefaleias 3ª edição (ICHD-3).<sup>1</sup>

Crises recorrentes de cefaleia de intensidade moderada a grave com duração de 4 a 72 horas são as características clínicas sugestivas de migrânea. O diagnóstico deve ser considerado se uma crise típica de cefaleia for unilateral, pulsátil e agravada pela atividade física, sintomas comumente acompanhados de náuseas, vômitos, fotofobia e fonofobia. Algumas pessoas relatam que a enxaqueca é precedida por uma aura, caracterizada por sintomas neurológicos focais reversíveis, mais comumente distúrbios visuais ou sensoriais.<sup>1</sup>

A migrânea é um distúrbio complexo. Múltiplas teorias e fatores precipitantes têm sido implicados na sua gênese, como obesidade, fatores vasculares, fatores neurogênicos e atividade trigeminal. Descobertas recentes concentraram-se na teoria da inflamação neurogênica, que enfatiza o efeito da liberação de fatores inflamatórios na ativação e sensibilização de nociceptores periféricos. Propõe-se também que níveis mais elevados desses agentes inflamatórios poderiam provocar a ativação dos nervos trigêmeos e a liberação de neuropeptídeos vasoativos e, conseqüentemente, contribuir para a inflamação.<sup>2</sup>

A inflamação neurogênica ao redor das aferências durais do trigêmeo desempenha um papel importante na geração de ataques de migrânea, enquanto o extravasamento de proteínas plasmáticas e a vasodilatação desempenham papéis potentes na inflamação neurogênica, bem como em sua geração. Foi sugerido que a ativação das fibras sensoriais do trigêmeo leva à inflamação neurogênica na vasculatura meníngea mediada pela liberação de neuropeptídeos das fibras sensoriais do trigêmeo e é caracterizada por extravasamento de proteínas plasmáticas, vasodilatação e degranulação de mastócitos e está diretamente implicada na patogênese da migrânea. No entanto, estudos sobre bloqueio desse extravasamento pós-capilar mostraram que essa inibição mediada por receptor não conseguiu tratar crises agudas de migrânea.<sup>3</sup>

A deficiência de magnésio também desempenha um papel essencial na patogênese das crises de migrânea, alterando a secreção de neurotransmissores, estimulando a depressão cortical alastrante e aumentando a agregação plaquetária. A depressão alastrante é especificada pela quebra da homeostase iônica e está relacionada a uma parada temporária da função neuronal e considera-se que desempenha um papel central na patogênese da migrânea e requer a liberação de glutamato. Os receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) desempenham um papel crítico na sua propagação. Investigações anteriores relataram que, pela confirmação da espectroscopia de ressonância magnética (MRS) no cérebro, a diminuição dos níveis de magnésio no soro, na saliva e no líquido cefalorraquidiano (LCR) de pacientes com migrânea é óbvia durante e entre as crises.<sup>4</sup>

A deficiência de Magnésio influencia a neuroinflamação, a afinidade do receptor de serotonina, o bloqueio do receptor de NMDA, do canal de cálcio e a atividade de glutamato e do Óxido Nítrico. O Magnésio assim neutraliza os mecanismos vasculares e neurogênicos da migrânea. Além disso, o magnésio sustenta a homeostase do cálcio pela ligação do receptor NMDA, moderando a liberação da substância P e controlando a produção de Óxido nítrico. A diminuição do nível sérico de magnésio ionizado ( $\text{IMg}^{2+}$ ) e o aumento da razão sérica de cálcio ionizado ( $\text{Ca}^{2+}$ ) para  $\text{Mg}^{2+}$  possivelmente aumentará a afinidade da serotonina pelos receptores de serotonina no músculo vascular cerebral, induzindo vasoconstrição cerebral.<sup>4</sup>

Este estudo tem como objetivo estabelecer a relação entre marcadores inflamatórios, magnésio sérico e migrânea. Além disso, determinar a relação causal entre marcadores inflamatórios e eletrólitos e migrânea e demonstrar outros fatores associados, como peso, sexo, estilo de vida, qualidade do sono e herança familiar.

## MÉTODOS

Trata-se de estudo longitudinal caso-controle com coletas de dados prospectiva, amostrado por conveniência e de natureza quantitativa. Foram elencados para o estudo pacientes atendidos no ambulatório de Neurologia com diagnóstico de migrânea segundo os critérios ICHD-3 de 01 de outubro de 2022 a 08 de dezembro de 2023. Os pacientes foram divididos em 2 grupos: Migrânea (Caso) e Grupo Controle sendo este último composto por indivíduos saudáveis e sem cefaleia do tipo migrânea, pós-traumáticas ou outras cefaleias trigêmino-autonômicas ou outras dores crônicas.

Foram considerados elegíveis indivíduos com idade entre 18 e 60 anos de ambos os sexos, não ter histórico médico de doenças alérgicas, inflamatórias, infecciosas ou imunológicas, e outros distúrbios crônicos, incluindo distúrbios cardiovasculares, diabetes mellitus, artrite reumatoide, doença inflamatória intestinal, síndrome do intestino irritável e doenças pulmonares e infecciosas. Além de outras doenças neurológicas (incluindo epilepsia, doença de Parkinson, esclerose múltipla, doença de Alzheimer, outros subtipos de dores de cabeça, etc.). Além disso, o diagnóstico de Migrânea episódica ou crônica foi confirmado pelo neurologista assistente no ambulatório seguindo os critérios da *International Headache Society* (ICHD-3). Foram excluídos os participantes com histórico das doenças mencionadas e aqueles que se recusaram a assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

Após o preenchimento dos critérios de inclusão, todos os pacientes com migrânea foram submetidos a exame neurológico e receberam um diário de cefaleia, a fim de registrar das características de suas crises durante os dois meses subsequentes a fim devolvê-los na segunda consulta, esta realizada de forma presencial ou por telemedicina, e nesse período foi feita a coleta dos exames laboratoriais.

O diário de cefaleia ajuda os pacientes a registrar a frequência das crises, a intensidade de cada cefaleia (variando de 0 a 10), e a quantidade de analgésicos utilizados.

O sistema de pontuação da escala analógica visual (EVA) foi aplicado como um instrumento valioso para avaliar a intensidade da dor da seguinte forma: de 0 (aproximadamente sem dor) a 10 (a pior dor possível experimentada pelo paciente).

Um formulário foi preenchido pelo responsável pela pesquisa e/ou por médicos residentes do Hospital com ajuda do paciente. Nele constava dados antropométricos, socioeconômicos, diagnósticos, sexo, idade dentre outros. Foram avaliados os níveis séricos de Magnésio (mg/dL), Proteína C Reativa (mg/dL), Ferritina (ng/dL), HDL-c (mg/dL) e LDL-c (mg/dL), VHS (mm/h), fibrinogênio conforme métodos específicos. Os pacientes foram orientados a ter uma noite de sono boa e a obedeceram 12 horas de jejum para realização da coleta. O Colesterol HDL foi determinado pelo método Trinder colorimérico por química seca e O LDL pelo cálculo na Fórmula de Martin, O magnésio pelo método colorimétrico, A Ferritina pelo de automação imunométrica vitros, o VHS pela fotometria por capilaridade (Microtest X), a Proteína C Reativa pelo método do anticorpo Monoclonal Anti-CRP com peroxidase de Rabano por química seca, o Fibrinogênio pelo método Coagulométrico.

O grupo controle preencheu o mesmo formulário com os dados antropométricos, socioeconômicos, diagnósticos, sexo, idade dentre outros e realizou os mesmos exames laboratoriais. Esse grupo foi composto de acompanhantes dos pacientes atendidos no ambulatório de Neurologia,

funcionários do hospital e da universidade, estudantes de graduação e pós-graduação e outros voluntários.

Os dados obtidos foram organizados no programa Microsoft Office Excel versão 2016 e analisados com auxílio dos *softwares Statistical Package for the Social Sciences®* (SPSS), versão 26.0.

Aplicou-se a análise descritiva para as variáveis qualitativas e foi aplicado a frequência relativa e absoluta para as variáveis quantitativas. A medida de posição (média e mediana) e dispersão (desvio padrão) foram também aplicados na descrição.

Para comparação entres os grupos em relação ao perfil social e clínico, aplicou-se o teste qui-quadrado, e para aquela significativos, fez-se a regressão logística para calcular a razão de chances. Para as variáveis quantitativas, aplicou-se o teste U de Mann Whitney. Para todos os testes aplicou-se um nível de significância de 5% e um nível de confiança de 95%.

Para a realização desta pesquisa foi solicitado autorização ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí (UFPI), obedecendo aos preceitos éticos e normatizações da Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) que trata e regulamenta as diretrizes e normas envolvendo pesquisa com seres humanos (BRASIL, 2012). O trabalho foi aprovado sob o parecer número 5.630.306 em 08 de setembro de 2022 e CAAE 61401822.1.0000.8050.

## RESULTADOS

No estudo foram inicialmente incluídos 118 pacientes, 40 no grupo Controle e 78 no grupo Caso (Paciente com Migrânea). Desses 8 no grupo controle foram excluídos por perda de seguimento. No grupo caso 19 foram excluídos por perda de seguimento, 12 por não preenchimento do diário de cefaleia e 11 por não realização dos exames laboratoriais. Ao final obteve-se 36 pacientes no grupo Caso (52,9% da amostra) e 32 no grupo controle (47,1% da amostra).

A Tabela 01 demonstra o perfil social da amostra. 38,2% dos pacientes tinham entre 30 e 39 anos e 32,4% entre 18 e 29 anos. 22,1%, entre 40 e 49 anos e 7,4% entre 50 e 59 anos. 50% eram solteiros e 38,2% casados, 7,4% eram divorciados, 2,9% viviam em união estável e 1,5% eram viúvos. 86,8% eram do sexo feminino e 13,2% do masculino. 57,4% possuíam ensino superior, 33,8% o ensino médio, 5,9% o ensino fundamental e 2,9% não possuíam escolaridade. 42,6% tinham renda mensal de 3 a 5 salários mínimos, 22,15% menos de 1 salário mínimo, 22,1% mais de 5 salários mínimos e 13,2% 1 a 2 salários mínimos.

**Tabela 01-** Caracterização do perfil social de pacientes atendidos no ambulatório de Neurologia com diagnóstico de migrânea segundo os critérios ICHD-3 pelos Neurologistas do Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí (HU-UFPI) e do grupo controle. Teresina-PI-2023.

	N(%)	IC-95%	Média (IC-95%)	Dp
<b>Faixa Etária</b>			35,44(33,16-37,73)	9,44
18-29 anos	22(32,4)	(22,1-44,0)		
30-39 anos	26(38,2)	(27,4-50,1)		
40-49 anos	15(22,1)	(13,5-32,9)		
50-59 anos	5(7,4)	(2,9-15,4)		
<b>Sexo</b>				
Masculino	9(13,2)	(6,8-22,8)		
Feminino	59(86,8)	(77,2-93,2)		
<b>Estado Civil</b>				
Casado	26(38,2)	(27,4-50,1)		
Divorciado ou Separado	5(7,4)	(2,9-15,4)		
Solteiro	34(50,0)	(38,3-61,7)		
União Estável	2(2,9)	(0,6-9,1)		
Viúvo	1(1,5)	(0,2-6,7)		
<b>Escolaridade</b>				
Ensino Fundamental	4(5,9)	(2,0-13,4)		
Ensino Médio	23(33,8)	(23,4-45,6)		
Ensino Superior	39(57,4)	(45,5-68,6)		
Sem Escolaridade	2(2,9)	(0,6-9,1)		
<b>Renda Mensal</b>				
< 1 Salário-Mínimo	15(22,1)	(13,5-32,9)		
1 - 2 Salário-mínimo	9(13,2)	(6,8-22,8)		
3 - 5 Salários-Mínimos	29(42,6)	(31,4-54,5)		
> 5 Salários-Mínimos	15(22,1)	(13,5-32,9)		

**Fonte:** Autor

<sup>1</sup>IC-95% -Intervalo de confiança para a proporção.

<sup>2</sup> IC-95% -Intervalo de confiança para a média.

Dp: Desvio Padrão

A Tabela 02 apresenta o perfil clínico da amostra. O peso médio foi de 65,09 quilos e a altura média foi de 160.47cm. O índice de massa corporal (IMC) médio foi 24.6; 55.9% tinham IMC entre 18,5 e 24.9, 38,2% tinham IMC entre 25 e 29.9, 4,4% tinham IMC  $\geq$  30 e 1.5% tinham IMC inferior a 18.5. A idade média de início dos sintomas foi de 22,14 anos. 38,9% iniciaram sintomas antes dos 17 anos, 33.3% entre 18 e 29 anos, 25% entre 30 e 39 anos e 2.8% entre 40 e 49 anos e ninguém iniciou sintomas após os 50 anos. 58.8% praticavam atividade física e 41.2% não praticavam. A maioria tinha Migrânea com aura (29.4%) e a maioria não fazia uso de anticoncepcional (67.6%). A pontuação média na Escala de Avaliação da Dor (EVA) foi de 4,61, a média de dias de dor foi de 10,95 e a média de analgésicos por semana foi de 2.10. 47,1% da amostra pertenciam ao grupo controle, 38.2% foram classificados como migrânea episódica e 14,7% como migrânea crônica.

**Tabela 02-** Caracterização do perfil clínico de pacientes atendidos no ambulatório de Neurologia com diagnóstico de migrânea segundo os critérios ICHD-3 pelos Neurologistas do HU-UFPI e do grupo controle. Teresina-PI-2023.

	N(%)	IC-95%	Média (IC-95%)	Dp
<b>Peso (Kg)</b>			65,09(61,13-69,05)	16,37
<b>Altura (cm)</b>			160,47(158,11-162,83)	9,77
<b>IMC</b>			24,61(23,67-25,55)	3,88
< 18,5 (Baixo Peso)	1(1,5)	(0,2-6,7)		
18,5-24,9 (Peso Normal)	38(55,9)	(44,0-67,2)		
25-29,9 (Sobrepeso)	26(38,2)	(27,4-50,1)		
≥30 (Obesidade)	3(4,4)	(1,3-11,3)		
<b>Idade de Início dos Sintomas</b>			22,14(18,35-25,92)	11,18
<b>Grupo de Idade de início de sintomas</b>				
0 a 17 anos	14(38,9)	(24,3-55,2)		
18 a 29 anos	12(33,3)	(19,7-49,5)		
30 a 39 anos	9(25,0)	(13,2-40,7)		
40 a 49 anos	1(2,8)	(0,3-12,3)		
50 a 59 anos	0(0,0)			
60 anos ou mais	0(0,0)			
<b>Tratamento Profilático Prévio</b>				
Não	22(32,4)	(22,1-44,0)		
Sim	17(25,0)	(15,9-36,2)		
Não se aplica	29(42,6)	(31,4-54,5)		
<b>História familiar de migrânea.</b>				
Não	41(60,3)	(48,4-71,3)		
Sim	27(39,7)	(28,7-51,6)		
<b>Insônia</b>				
Não	38(55,9)	(44,0-67,2)		
Sim	30(44,1)	(32,8-56,0)		
<b>Prática de Atividade Física</b>				
Não	28(41,2)	(30,0-53,0)		
Sim	40(58,8)	(47,0-70,0)		
<b>Frequência de Atividade Física por Semana</b>				
2	4(10,5)	(3,7-23,1)		
3	12(31,6)	(18,6-47,3)		
4	6(15,8)	(6,9-29,7)		
5	10(26,3)	(14,4-41,7)		
6	6(15,8)	(6,9-29,7)		
<b>Presença de Aura</b>				
Não	16(23,5)	(14,7-34,6)		
Sim	20(29,4)	(19,6-40,9)		
Não se aplica	32(47,1)	(35,5-58,8)		
<b>Uso de Anticoncepcional?</b>				
Não	46(67,6)	(56,0-77,9)		
Sim	16(23,5)	(14,7-34,6)		
Não se aplica	6(8,8)	(3,8-17,3)		
<b>EVA (Média)</b>			4,61(3,76-5,46)	1,92
<b>Quantidade de Dias por Mês</b>			10,95(7,94-13,97)	8,50
<b>Classificação</b>				
Migrânea Crônica	10(14,7)	(7,8-24,5)		
Migrânea Episódica	26(38,2)	(27,4-50,1)		
Grupo Controle	32(47,1)	(35,5-58,8)		
<b>Analgésicos por Semana (Média)</b>			2,10(1,35-2,85)	2,05

Fonte: Autor

<sup>1</sup>IC-95% -Intervalo de confiança para a proporção.

<sup>2</sup> IC-95% -Intervalo de confiança para a média.

Dp: Desvio Padrão

A Tabela 03 demonstra a associação entre grupos e o perfil social. Não houve diferença significativa na média de idade entre os grupos ( $p$ : 0,056). Entre os sexos também não houveram diferenças significativas ( $p$ : 0,376). Houve diferenças significativas na renda mensal com  $p < 0,001$ . Não houve diferenças significativas em relação ao estado civil ( $p$ : 0,790). Houve diferença significativa em relação à escolaridade ( $p < 0,001$ ).

**Tabela 03-** Associação entre os grupos e o perfil social dos pacientes atendidos no ambulatório de Neurologia com diagnóstico de migrânea segundo os critérios ICHD-3 pelos Neurologistas do Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí (HU-UFPI). Teresina-PI-2023.

	Grupo		P-valor	OR-95%
	Controle	Caso		
	N(%)	N(%)		
Perfil Social				
<b>Faixa Etária</b>			0,058	
18-29 anos	10(31,3)	12(33,3)		
30-39 anos	17(53,1)	9(25,0)		
40-49 anos	4(12,5)	11(30,6)		
50-59 anos	1(3,1)	4(11,1)		
<b>Sexo</b>			0,376	
Masculino	3(9,4)	6(16,7)		
Feminino	29(90,6)	30(83,3)		
<b>Estado Civil</b>			0,790	
Casado	11(34,4)	15(41,7)		
Divorciado ou Separado	2(6,3)	3(8,3)		
Solteiro	18(56,3)	16(44,4)		
União Estável	1(3,1)	1(2,8)		
Viúvo	0(0,0)	1(2,8)		
<b>Escolaridade</b>			<0,001	
Ensino Fundamental	0(0,0)	4(11,1)		-
Ensino Médio	4(12,5)	19(52,8)		-
Ensino Superior	28(87,5)	11(30,6)		-
Sem Escolaridade	0(0,0)	2(5,6)		B
<b>Renda Mensal</b>			<0,001	
< 1 Salário Mínimo	0(0,0)	15(41,7)		-
1 - 2 salários Mínimos	8(25,0)	1(2,8)		-
3 - 5 Salários Mínimos	10(31,3)	19(52,8)		26,600(3,042-232,610)
> 5 Salários Mínimos	14(43,8)	1(2,8)		B

**Fonte: Autor**

<sup>1</sup>Teste Qui-quadrado, com correção de Yates, ao nível de 5%.

<sup>2</sup>Razão de chance, ao nível de 5%

A Tabela 04 mostra a relação entre os grupos e o perfil clínico. Não houve diferenças significativas no IMC entre os grupos ( $p$ : 0,226). Houve diferenças significativas na história familiar de enxaqueca entre os grupos, 87,5% das pessoas do grupo controle não tinham história familiar de migrânea e 63,9% das pessoas do grupo caso tinham história familiar de migrânea ( $p < 0,001$ ). Também houve diferenças significativas na insônia entre os dois grupos, 81,3% dos indivíduos do grupo controle não relataram insônia e 66,7% no grupo caso relataram insônia ( $p < 0,001$ ). Não houve diferenças significativas entre a prática de atividade física ( $p$ : 0,117). Quanto ao uso de contraceptivos não houve diferenças ( $p$ : 0,106). 55,6% das pessoas com migrânea relataram aura e 44,4% não relataram.



**Tabela 04-** Associação entre os grupos e o perfil clínico dos pacientes atendidos no ambulatório de Neurologia com diagnóstico de migrânea segundo os critérios ICHD-3 pelos Neurologistas do Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí (HU-UFPI). Teresina-PI-2023.

	Controle(N%)	Caso(N%)	P-valor	OR-95%
<b>IMC</b>			0,226	
< 18,5 (Baixo Peso)	1(3,1)	0(0,0)		
18,5-24,9 (Peso Normal)	17(53,1)	21(58,3)		
25-29,9 (Sobrepeso)	14(43,8)	12(33,3)		
≥30 (Obesidade)	0(0,0)	3(8,3)		
<b>Grupo de Idade de início de sintomas</b>			-	
0 a 17 anos	0(0,0)	14(38,9)		
18 a 29 anos	0(0,0)	12(33,3)		
30 a 39 anos	0(0,0)	9(25,0)		
40 a 49 anos	0(0,0)	1(2,8)		
50 a 59 anos	0(0,0)	0(0,0)		
60 anos ou mais	0(0,0)	0(0,0)		
<b>História familiar de migrânea.</b>			<0,001	-
Não	28(87,5)	13(36,1)		b
Sim	4(12,5)	23(63,9)		
<b>Insônia</b>			<0,001	
Não	26(81,3)	12(33,3)		b
Sim	6(18,8)	24(66,7)		8,6(2,8-26,72)
<b>Prática de Atividade Física</b>			0,117	
Não	10(31,3)	18(50,0)		
Sim	22(68,8)	18(50,0)		
<b>Frequência de Atividade Física por Semana</b>			0,082	
2	1(4,3)	3(20,0)		
3	7(30,4)	5(33,3)		
4	2(8,7)	4(26,7)		
5	7(30,4)	3(20,0)		
6	6(26,1)	0(0,0)		
<b>Presença de Aura</b>			-	
Não	0(0,0)	16(44,4)		
Sim	0(0,0)	20(55,6)		
<b>Uso de anticoncepcional?</b>			0,106	
Não	18(64,3)	28(82,4)		
Sim	10(35,7)	6(17,6)		

**Fonte: Autor**

<sup>1</sup>Teste Qui-quadrado, com correção de Yates, ao nível de 5%.

<sup>2</sup>Razão de chance, ao nível de 5%

A Tabela 5 demonstra a relação entre os grupos e os marcadores inflamatórios e magnésio. Os marcadores inflamatórios VHS, LDL-c e Fibrinogênio foram significativamente maiores no grupo caso com  $p < 0,001$ , 0,035 e 0,017 respectivamente. O HDL-c foi significativamente menor no grupo caso ( $p = 0,005$ ). Não houve diferenças significativas em magnésio, proteína-C reativa e ferritina entre os grupos com  $p$  de 0,379, 0,088 e 0,315 respectivamente.



**Tabela 05-** Associação entre os grupos e os Marcadores Inflamatórios e Magnésio. Teresina-PI-2023.

	Controle	Caso	
	Média±Dp	Média±Dp	P-valor
<b>Magnésio</b>	1,97±0,16	2,06±0,40	0,379
<b>Proteína C Reativa</b>	4,40±3,66	3,17±4,61	0,088
<b>VHS</b>	7,34±6,71	16,16±13,50	<b>&lt;0,0001</b>
<b>LDL</b>	98,49±31,33	116,65±38,55	<b>0,035</b>
<b>HDL</b>	61,45±19,11	50,36±19,04	<b>0,005</b>
<b>Ferritina</b>	63,37±64,93	105,34±213,11	0,315
<b>Fibrinogênio</b>	279,79±93,12	378,32±131,82	<b>0,017</b>

Fonte: Autor

<sup>1</sup> Teste U de Mann-Whitney, ao nível de 5%..

## DISCUSSÃO

A amostra aponta uma importante disparidade entre os sexos. No grupo caso 83% são do sexo feminino. Em geral a Migrânea, com ou sem aura, começa mais cedo nos homens do que mulheres e a incidência de Migrânea com aura em homens atinge o pico aos 5 anos de idade, com uma taxa de incidência estimada de 6,6 por 1000 pessoas/ano e a migrânea sem Aura atinge o pico entre 10 e 11 anos, com uma estimativa de 10 por 1.000 pessoas/ano. Novos casos são incomuns em homens na faixa dos 20 anos. Nas mulheres, a taxa de incidência de Migrânea com Aura atinge um pico de 14,1 por 1.000 pessoas/ano entre 12 a 13 anos e de 18,9 por 1.000 pessoas/ano entre os 14 e 17 anos. Inquéritos realizados nos Estados Unidos revelaram que 17,6% das mulheres e 5,7% dos homens tinham uma ou mais crises de migrânea por ano. A prevalência da Migrânea variou consideravelmente de acordo com a idade e foi maior em homens e mulheres entre 35 e 45 anos.<sup>5</sup>

A migrânea crônica entre os participantes deste estudo foi de 27,7%. Em níveis populacionais cerca de 8% dos pacientes com Migrânea a tem sua forma crônica e em serviços de referência esses números costumam ser superiores. Está associada a uma maior utilização de recursos de cuidados de saúde, incluindo visitas mais frequentes a médicos de cuidados primários, especialistas e serviços de urgência do que a forma episódica. Indivíduos com Migrânea crônica também são internados e tratados com mais frequência em hospitais e passam por mais testes diagnósticos do que aqueles com a forma episódica além de estarem mais sujeitos a abuso de medicamentos.<sup>6</sup>

Na comparação entre os grupos não houve diferenças significativas em relação a idade (p 0,058), sexo (p 0,376), peso (p 0,226) e prática de atividade física (p 0,226), portanto os grupos eram equilibrados nas principais variáveis biológicas.

O estudo também demonstrou a relação entre migrânea e história familiar positiva com p < 0,001. Vários genes têm sido associados à migrânea e a uma característica poligênica com múltiplas variantes genéticas, cada uma com um pequeno efeito em muitos loci genéticos acumulando-se para levar à doença.<sup>7</sup> Essa base genética é complicada. De acordo com estudos de famílias e de gêmeos, a herança familiar da migrânea esperada é de 30 a 60%. No entanto, pelo menos uma herança monogênica foi descrita numa forma de migrânea causada por mutações nos genes CACNA1A, ATP1A2 e SCN1A e está associado à migrânea hemiplégica.<sup>8</sup> A suscetibilidade a outras doenças é resultado da interação dessas variações genéticas entre si com fatores ambientais e de estilo de vida; vincular o polimorfismo a uma variante que provoca determinado efeito, ou mesmo ao gene afetado, é muitas vezes um desafio.<sup>9</sup>

O Risco para insônia no estudo foi cerca de 8 vezes maior no grupo caso com  $p < 0,001$ . Uma prevalência significativamente maior de insônia e queixas de insônia foi documentada em pacientes com migrânea em comparação com aqueles sem dor de cabeça e uma maior prevalência de migrânea foi relatada em indivíduos com insônia em comparação com aqueles sem insônia. A associação entre migrânea e insônia parece ser bidirecional. A presença de insônia está associada com aumento da intensidade da dor, do impacto, da frequência de ataques e do risco de cronificação. A associação observada entre insônia e Migrânea foi considerada não apenas atribuível à ansiedade e depressão.<sup>10</sup>

Entre os marcadores inflamatórios incluídos neste estudo destacaram-se o LDL-c, o HDL-c, o VHS e o Fibrinogênio que evidenciaram diferença com significância estatística entre os grupos de 0.035, 0.005,  $< 0.000001$  e 0.017 respectivamente. O HDL-c reduz a inflamação em vários tipos de células, incluindo células endoteliais e macrófagos e exerce esse efeito por vários mecanismos. Reduz a inflamação em monócitos e atenua a ligação de monócitos a moléculas de adesão na superfície de células endoteliais ativadas. Destaca-se assim vários alvos em potencial para melhorar as propriedades anti-inflamatórias do HDL-c nas células endoteliais.<sup>11</sup>

Várias atividades biológicas resultam da ação do HDL-c incluindo o transporte reverso do colesterol, bem como atividade antioxidante, anti-inflamatória, antiapoptótica, antitrombótica e efeitos anti-ateroscleróticos. Na doença arterial coronariana (DAC), por exemplo, os níveis séricos de HDL-c correlacionou-se inversamente com níveis pró-inflamatórios circulantes de monócitos sugerindo assim propriedades inflamatórias nesta condição.<sup>12</sup> Grandes estudos de base populacional mostraram diminuição dos níveis de HDL-c e sua associação com a migrânea. No entanto, os resultados não foram replicados consistentemente devido à variabilidade metodológica.<sup>13</sup>

As lipoproteínas de baixa densidade (LDL) representam a variável bioquímica mais significativa associada ao ateroma e a sua redução foi associado a uma incidência reduzida de eventos cardiovasculares (CV) maiores. O risco CV associado ao aumento dos marcadores inflamatórios foi bem estabelecido após a detecção de níveis elevados de Proteína C-reativa de alta sensibilidade. O LDL sofre oxidação pela ação combinada de lipoxigenases, espécies reativas de oxigênio, peroxinitrito e/ou mieloperoxidase e assim o LDL e seus fosfolípidos oxidados estimulam ainda mais a ativação inflamatória de macrófagos e células musculares vasculares lisas, estimula as células endoteliais induzindo a expressão moléculas de adesão superficial nas células endoteliais que medeiam o rolamento e a adesão de leucócitos do sangue (monócitos e células T) e são ainda imunogênicas por apresentarem diferentes estruturas derivadas da peroxidação lipídica, como fosfolípidos e malondialdeído que são reconhecidos como antígenos pelo o sistema imunológico e atuam como alvos de imunidade inata e como moduladores críticos de respostas inflamatórias.<sup>14</sup>

Numa Metanálise de 2021 os resultados foram compatíveis com níveis mais elevados de LDL-c na migrânea e a análise de sensibilidade gerou valores atenuados, mas consistentemente e significativamente mais altos para pacientes com migrânea mesmo com correções feitas para peso, coleta em jejum e comorbidades.<sup>15</sup>

O perfil lipídico encontrado neste estudo, baixo HDL-c e Alto LDL-c, pode levantar indícios de maior mortalidade neste grupo populacional. Uma metanálise de 2022 demonstrou que a migrânea estava associada a um maior risco de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral (AVC) não especificado, AVC isquêmico e AVC hemorrágico. A migrânea com aura mostrou um risco ainda maior de mortalidade cardiovascular. Os mecanismos exatos subjacentes à associação entre migrânea e eventos cardiovasculares e cerebrovasculares ainda não são bem compreendidos. Estudos anteriores demonstraram redução do número e funções de células progenitoras endoteliais circulantes, juntamente com aumento da atividade plaquetária em pacientes acometidos.<sup>16</sup>

Neste estudo o Fibrinogênio teve uma média de  $378,32 \pm 131,82$  e foi superior ao grupo controle com significância estatística ( $p = 0,017$ ). Vários sítios de ligação foram reconhecidos nas moléculas de fibrinogênio que são responsáveis por sua possível interação com diferentes receptores ou moléculas de adesão expressas nas diversas células do sistema hematopoiético, imunológico e nervoso. Assim como a PCR, é uma proteína de fase aguda, e aumentada em condições patológicas. Concentrações mais altas são associadas a doenças humanas com componente inflamatório, incluindo DAC.<sup>17</sup>

Especula-se que o fibrinogênio poderia servir como alvo terapêutico para doenças neurológicas, e vários experimentos em animais confirmaram os efeitos protetores e terapêuticos da depleção de fibrinogênio na inflamação neurogênica. Um modelo de migrânea crônica foi utilizado em estudo sobre desfibrinogenação e a melhora da dor, mas os resultados foram inconclusivos.<sup>18</sup> Estudos anteriores relataram diferentes achados relacionados aos níveis de fibrinogênio ou produtos de degradação da fibrina em pacientes com migrânea. Essas descobertas podem indicar e ajudar a caracterizar uma inflamação neurogênica.<sup>19</sup>

A VHS também foi significativamente superior ao grupo controle com  $p < 0,000001$ . A VHS mede a taxa na qual os eritrócitos precipitam ou se instalam no plasma de um sangue anticoagulado numa amostra aleatória durante um período de tempo especificado (geralmente 60 minutos) em milímetros por hora (mm/h). Em geral elas se estabilizaram mais rapidamente na presença de níveis aumentados de fibrinogênio.<sup>20</sup> A VHS Aumentada há muito é considerada um indicador de inflamação, além disso, numerosos estudos identificaram o fibrinogênio como a principal proteína que aumenta a VHS.<sup>21</sup>

Não houve, neste estudo, diferenças significativas entre o grupo caso e controle relacionados a Proteína C reativa. Entretanto, ela tem se mostrado em diversos estudos um importante marcador inflamatório. A concentração de PCR foi significativamente maior em pacientes com migrânea do que em controles em diversos estudos.<sup>22</sup>

A ferritina no grupo controle teve uma média de 63,37 e dp  $\pm 64,93$  no grupo caso de 105,34 dp  $\pm 213,11$  mas essa diferença não foi significativamente significativa ( $p = 0,315$ ). A ferritina sérica é uma conhecida proteína de fase aguda e pode ser usada como marcador para diversas patologias inflamatórias, como lúpus eritematoso sistêmico ou artrite reumatoide e não é regulada apenas por estímulos inflamatórios, mas também pode funcionar como intensificadora da resposta inflamatória.<sup>23</sup> Um estudo de 2004 também não encontrou diferenças significativas entre grupo controle e o grupo com migrânea e outras cefaleias.<sup>24</sup>

Não houveram também diferenças significativa na concentração sérica de magnésio nos dois grupos. O magnésio é o segundo cátion intracelular mais comum existente em todos os tecidos, influenciando uma série de processos neuroquímicos. A deficiência de Mg tem um papel essencial na patogênese da migrânea pela alteração da secreção de neurotransmissores, estimulação do Depressão cortical alastrante (DCA) e aumento da agregação plaquetária. A DPA é especificada pela quebra da homeostase iônica e está relacionada a uma parada temporária da função neuronal e desempenha um papel fundamental na patogênese da migrânea. A deficiência de Magnésio influencia a neuroinflamação, a afinidade do receptor de serotonina, o bloqueio do receptor NMDA, o canal de cálcio e a atividade de glutamato e óxido nítrico e neutraliza os mecanismos vasculares e neurogênicos da migrânea.<sup>4</sup>

Um estudo de 2016 demonstrou a relação entre a deficiência de magnésio e a frequência de crises. Neste estudo o grupo controle tinha em média de 1,95mg/dl e no grupo caso de 1,3mg/dl na fase interictal e 1,09mg/dl durante o ataque de migrânea com  $p < 0,0001$ .<sup>25</sup>

As limitações do estudo incluem a falta de medidas seriadas dos níveis séricos dos elementos estudados e a amostra selecionada por conveniência. Também é mencionada a importante diferença entre os grupos, principalmente relacionada ao nível educacional e social.

## CONCLUSÃO

O estudo demonstrou uma predominância importante de mulheres na amostra. Houve ainda uma importante relação entre migrânea e distúrbio do sono e herança familiar.

Levantou-se ainda importantes relações entre migrânea e inflamação com significância estatística para o LDL-c e o fibrinogênio como marcadores pró-inflamatórios elevados e baixo HDL-c como marcador anti-inflamatório consumido. Isso levanta importantes aspectos relacionados ao caráter sistêmico da doença. Tudo isso ressalta a importância de um olhar holístico sobre os indivíduos com migrânea entendendo-o não somente como uma pessoa com dor de cabeça, mas também como um indivíduo que tem sua vida impactada de forma global.

Não houve diferenças significativas nos níveis séricos de magnésio entre os grupos caso e controle neste estudo.

## REFERÊNCIAS

1. Ashina M. Migraine. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1866-1876. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1915327>.
2. Martami F, Razeghi S, Togha M et al. The serum level of inflammatory markers in chronic and episodic migraine: a case-control study. *Neurol Sci*. 2018;39(10):1741-1749. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3493-0>.
3. Ceylan M, Bayraktutan OF, Becel S et al. Serum levels of pentraxin-3 and other inflammatory biomarkers in migraine: Association with migraine characteristics. *Cephalalgia*. 2016;36(6):518-25. <https://doi.org/10.1177/0333102415598757>.
4. Dolati S, Rikhtegar R, Mehdizadeh A et al. The Role of Magnesium in Pathophysiology and Migraine Treatment. *Biol Trace Elem Res*. 2020;196(2):375-383. <https://doi.org/10.1007/s12011-019-01931-z>.
5. Younger DS. Epidemiology of Migraine. *Neurol Clin*. 2016 Nov;34(4):849-861. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2016.06.011>. PMID: 27719997.
6. Dodick DW. Migraine. *Lancet*. 2018;391(10127):1315-1330. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30478-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30478-1).
7. Grangeon L, Lange KS, Waliszewska-Prosół M et al. Genetics of migraine: where are we now? *J Headache Pain*. 2023 Feb 20;24(1):12-34. <https://doi.org/10.1186/s10194-023-01547-8>.
8. Ebahimzadeh K, Gholipour M, Samadian M et al. A Comprehensive Review on the Role of Genetic Factors in the Pathogenesis of Migraine. *J Mol Neurosci*. 2021;71(10):1987-2006. <https://doi.org/10.1007/s12031-020-01788-1>.
9. Sutherland HG, Albury CL, Griffiths LR. Advances in genetics of migraine. *J Headache Pain*. 2019;20(1):72-91. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-1017-9>.
10. Tiseo C, Vacca A, Felbush A et al. Migraine and sleep disorders: a systematic review. *J Headache Pain*. 2020;21(1):126-138. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01192-5>.

11. Rohatgi A, Westerterp M, Von Eckardstein A et al. A Multifunctional Roadmap for Future HDL Research. *Circulation*. 2021;143(23):2293-2309. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.044221>.
12. Ganjali S, Gotto AM Jr, Ruscica M et al. Monocyte-to-HDL-cholesterol ratio as a prognostic marker in cardiovascular diseases. *J Cell Physiol*. 2018;233(12):9237-9246. <https://doi.org/10.1002/jcp.27028>.
13. Van Welie FC, Kreft LA, Huisman JMA et al. Sex-specific metabolic profiling to explain the increased CVD risk in women with migraine: a narrative review. *J Headache Pain*. 2023;24(1):64-74. <https://doi.org/10.1186/s10194-023-01601-5>.
14. Ruscica M, Tokgözoğlu L, Corsini A et al. PCSK9 inhibition and inflammation: A narrative review. *Atherosclerosis*. Jul 2019;288(1):146-155. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.07.015>.
15. Liampas I, Mylonas KS, Brotis A et al. Serum lipid abnormalities in migraine: A meta-analysis of observational studies. *Headache*. 2021;61(1):44-59. <https://doi.org/10.1111/head.14039>.
16. Ng CYH, Tan BYQ, Teo YN et al. Myocardial infarction, stroke and cardiovascular mortality among migraine patients: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2022;269(5):2346-2358. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10930-x>.
17. Krintus M, Kozinski M, Kubica J et al. Critical appraisal of inflammatory markers in cardiovascular risk stratification. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2014;51(5):263-79. <https://doi.org/10.3109/10408363.2014.913549>.
18. Zhang J, Zhao Y, Jing Y et al. The plasma fibrinogen levels in the nitroglycerin-induced chronic migraine rat model and its association between migraine-associated vestibular dysfunction. *Front Neurol*. 2023;14(3):980543-0. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.980543>.
19. Yucel Y, Tanriverdi H, Arıkanoglu A et al. Increased fibrinogen, D-dimer and galectin-3 levels in patients with migraine. *Neurol Sci*. 2014 Apr;35(4):545-9. <https://doi.org/10.1007/s10072-013-1542-2>.
20. Bray NL, Pimentel H, Melsted P et al. Near-optimal probabilistic RNA-seq quantification [published correction appears in *Nat Biotechnol*. 2016;34(8):888]. *Nat Biotechnol*. 2016;34(5):525-527. <https://doi.org/10.1038/nbt.3519>.
21. Galanakis DK, Protopopova A, Li K et al. Novel characteristics of soluble fibrin: hypercoagulability and acceleration of blood sedimentation rate mediated by its generation of erythrocyte-linked fibers. *Cell Tissue Res*. 2022;387(3):479-491. <https://doi.org/10.1007/s00441-022-03599-9>.
22. Lippi G, Mattiuzzi C, Cervellin G. C-reactive protein and migraine. Facts or speculations? *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(9):1265-72. <https://doi.org/10.1515/cclm-2014-0011>.
23. Moreira AC, Mesquita G, Gomes MS. Ferritin: An Inflammatory Player Keeping Iron at the Core of Pathogen-Host Interactions. *Microorganisms*. 2020;8(4):589-608. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8040589>.
24. Aamodt AH, Borch-Iohnsen B, Hagen K et al. Headache prevalence related to haemoglobin and ferritin. The HUNT Study. *Cephalalgia*. 2004;24(9):758-62. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2004.00756.x>.

25. Assarzagdegan F, Asgarzadeh S, Hatamabadi HR et al. Serum concentration of magnesium as an independent risk factor in migraine attacks: a matched case-control study and review of the literature. *Int Clin Psychopharmacol*. 2016;31(5):287-92.  
<https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000130>.