

Análise da ingestão de isoflavonas de soja como componente da terapêutica da enxaqueca: Revisão narrativa

Analysis of soy isoflavone intake as a component of migraine therapy: Narrative review

Análisis de la ingesta de isoflavonas de soja como componente del tratamiento de la migraña: Revisión narrativa

Recebido: 15/02/2025 | Revisado: 25/02/2025 | Aceitado: 26/02/2025 | Publicado: 28/02/2025

Ana Carolina de Castro Silva Mendes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6075-0338>

Escola de Saúde Pública do Ceará, Brasil

E-mail: acm.nutri222@gmail.com

Álvaro Magalhães Cavalcante Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9485-0043>

Universidade de Fortaleza, Brasil

E-mail: alvaromcp@unifor.br

Resumo

O presente estudo visa identificar os possíveis efeitos da isoflavona de soja na terapêutica da enxaqueca em pacientes adultos. Para compreender o estado da arte acerca do tema, optou-se por um levantamento bibliográfico, porém, como foi observada escassez de trabalhos, realizou-se uma revisão narrativa sem recorte temporal, utilizando-se as bases de dados PubMed, Medline e LILACS, além da busca por meio do Google Acadêmico, utilizando a associação entre os descritores “Isoflavonas”, “Isoflavones”, “Soy isoflavone”, “Enxaqueca”, “Migraine”, “Migraine disorders”, incluindo apenas estudos em Português, Inglês e Espanhol, com textos disponíveis na íntegra e que abordassem sobre os efeitos das isoflavonas sobre a enxaqueca e seus impactos na saúde no público adulto. Encontrou-se apenas dois estudos epidemiológicos que pesquisaram a associação direta entre o consumo das isoflavonas de soja e as repercussões nos sintomas da doença. Os demais resultados foram de artigos que citavam a isoflavona como um dos componentes alimentares com potencial benefício para o quadro clínico gerado pela enxaqueca e seus desdobramentos na qualidade de vida do paciente. Além disso, realizou-se uma associação entre esses efeitos promovidos pela isoflavona no organismo e sua utilidade sobre alguns mecanismos relativos à enxaqueca. A escassez de estudos acerca da relação direta entre consumo da isoflavona e sua ação sobre os sintomas da enxaqueca dificultaram a robustez na escrita deste trabalho, mas também reforçou o ineditismo desse tema merecedor de mais estudos.

Palavras-chave: Isoflavonas; Transtornos de Enxaqueca; Compostos Fitoquímicos.

Abstract

The present study aims to identify the possible effects of soy isoflavone in migraine therapy in adult patients. To understand the state of the art on the topic, we opted for a bibliographical survey, however, as there was a lack of work, a narrative review was carried out without a time frame, using the PubMed, Medline and LILACS databases, in addition to searching through Google Scholar, using the association between the descriptors “Isoflavonas”, “Isoflavones”, “Soy isoflavone”, “Enxaqueca”, “Migraine”, “Migraine disorders”, including only studies in Portuguese, English and Spanish, with full texts available and which address the effects of isoflavones on migraines and their impacts on the health of adults. Only two epidemiological studies were found that investigated the direct association between the consumption of soy isoflavones and the repercussions on the symptoms of the disease. The other results were from articles that cited isoflavone as one of the food components with potential benefit for the clinical condition caused by migraine and its consequences on the patient's quality of life. Furthermore, an association was made between these effects promoted by isoflavone in the body and its usefulness in some mechanisms related to migraine. The scarcity of studies on the direct relationship between isoflavone consumption and its action on migraine symptoms made it difficult to write this work robustly, but also reinforced the novelty of this topic, worthy of further studies.

Keywords: Isoflavones; Migraine Disorders; Phytochemicals.

Resumen

El presente estudio tiene como objetivo identificar los posibles efectos de las isoflavonas de soja en la terapia de la migraña en pacientes adultos. Para comprender el estado del arte sobre el tema se optó por una encuesta

bibliográfica, sin embargo, ante la falta de trabajo, se realizó una revisión narrativa sin marco temporal, utilizando las bases de datos PubMed, Medline y LILACS, además de realizar una búsqueda en Google Scholar, utilizando la asociación entre los descriptores “Isoflavonas”, “Isoflavones”, “Soy isoflavone”, “Enxaqueca”, “Migraine”, “Migraine disorders”, incluyendo solo estudios en portugués, inglés y español, con textos disponibles íntegramente y que abordaron los efectos de las isoflavonas en las migrañas y sus impactos en la salud de los adultos. Sólo se encontraron dos estudios epidemiológicos que investigaron la asociación directa entre el consumo de isoflavonas de soja y las repercusiones sobre los síntomas de la enfermedad. Los otros resultados procedían de artículos que citaban las isoflavonas como uno de los componentes alimentarios con potencial beneficio para el cuadro clínico provocado por la migraña y sus consecuencias en la calidad de vida del paciente. Además, se encontró una asociación entre estos efectos promovidos por las isoflavonas en el organismo y su utilidad en algunos mecanismos relacionados con la migraña. La escasez de estudios sobre la relación directa entre el consumo de isoflavonas y su acción sobre los síntomas de la migraña dificultó la redacción sólida de este trabajo, pero también reforzó la novedad de este tema, digno de más estudios.

Palabras clave: Isoflavonas; Trastornos Migrañosos; Fitoquímicos.

1. Introdução

Mesmo com registros de casos em escrituras egípcias há mais de mil anos a. C. e por Hipócrates, além da descoberta convencionalizada na Capadócia, no século dois d. C., a enxaqueca - termo de origem grega que significa hemcraniano, pela observação de ser uma dor comumente em apenas um lado do crânio - já apresentou inúmeros avanços na sua elucidação, porém, permanece com incertezas e incongruências que dificultam diagnóstico e tratamento (“Por que ainda não sabemos tudo o que gostaríamos sobre a enxaqueca”, 2018).

De perfil comumente debilitante e limitador de atividades diárias, a enxaqueca se configura como um dos principais tipos de cefaleia. Apesar de percentuais expressivos, a epidemiologia desse evento ainda é falha; o diagnóstico e a fisiopatologia ainda não completamente elucidados e a comum confusão com outros tipos de cefaleia favorecem a subnotificação de casos e a carga global da doença, no Brasil e no mundo (D’Almeida et al., 2022).

Nessa busca contínua pelo melhor esclarecimento de aspectos relativos à enxaqueca, configura-se a descoberta e o aprimoramento de estudos em prol da terapêutica e, até mesmo, da profilaxia dessa patologia. Além de intervenções farmacológicas, observa-se a vertente de pesquisas no ramo de alimentos funcionais e seus compostos bioativos, sendo estes definidos pela ANVISA como “nutriente ou não nutriente consumido normalmente como componente de um alimento, que possui ação metabólica ou fisiológica específica no organismo humano” (Brasil, 2002 como citado em Pimentel, Elias & Philippi, 2019).

Assim, diante desse cenário de pesquisas incessantes à procura de prevenção da enxaqueca ou amenização dos seus impactos, vários alimentos e compostos são testados, como a isoflavona, encontrada na soja e em suplementos. No entanto, como ainda são incipientes os estudos acerca da correlação entre essa substância e a enxaqueca, o presente estudo objetivou identificar a relação e os possíveis efeitos da isoflavona de soja na terapêutica da enxaqueca em pacientes adultos.

2. Metodologia

Este trabalho consiste em levantamento bibliográfico no formato de revisão narrativa (Casarin et al., 2020). No período entre setembro e outubro de 2024, realizou-se buscas nas bases de dados PubMed, Medline e Lilacs, além da procura por materiais por meio do Google Acadêmico. Tendo em vista que os resultados, com aplicação de filtros, eram insuficientes, optou-se por não aplicar restrição temporal e utilizou-se a associação entre os descritores “Isoflavonas”, “Isoflavones”, “Soy isoflavone”, “Enxaqueca”, “Migraine”, “Migraine disorders”. É válido evidenciar que, apesar da enxaqueca ser um tipo de cefaleia, não foram utilizados descritores relativos à cefaleia, uma vez que obter-se-ia mais resultados, porém relacionados a variados outros tipos de cefaleia, como tensional e menstrual, que,

por não serem o mesmo que enxaqueca, produziria viés ao estudo.

Foram incluídos artigos com textos disponíveis gratuitamente na íntegra, nos idiomas português, inglês e espanhol, sem restrição de tipo de trabalho. Foram excluídos os estudos que não se referiam ao público adulto (de 18 a 60 anos) e que não atendiam aos objetivos desta revisão, destoantes ou não alinhados ao propósito principal deste trabalho.

O fato da relação de temas envolvidos na questão norteadora deste estudo ser ainda pouco explorada e/ou registrada na literatura induziu a escolha pela abrangência dos critérios de inclusão dos artigos encontrados, como a não restrição de tempo nem do tipo de trabalho. Essa escassez de trabalhos justificou a escolha do tema e desse tipo de trabalho, uma vez que, segundo Rother (2007), a revisão narrativa de literatura propõe uma breve visão do estado da arte acerca de um assunto, mas sem a necessidade de descrição dos métodos de busca. No entanto, mesmo que a escolha pela revisão narrativa dificulte a reprodutibilidade e essa escassez de resultados pudesse prejudicar a robustez deste presente estudo, a relevância do tema fomentou sua escrita a fim de reforçar a realização de mais pesquisas nesse âmbito, principalmente as epidemiológicas.

A partir das várias estratégias de busca utilizando as condições supracitadas, obteve-se as seguintes características que induziram à exclusão destes trabalhos no presente estudo: artigos repetidos, ou que se aplicavam a outro público (exceto o adulto), ou que discorria sobre a associação da isoflavona com algum outro tipo de doença ou sobre a enxaqueca associada a outros fatores. Apenas os estudos de Chiu et al. (2014) e Babapour et al. (2022) mais se adequaram ao objetivo do trabalho, por serem estudos epidemiológicos e por fazerem a associação direta entre isoflavona e enxaqueca. Os demais estudos empregados nesta discussão também são estudos epidemiológicos, mas que não apresentam a associação exclusiva entre os fatores em questão - envolviam as isoflavonas, mas com foco no grupo de fitoquímicos ou alimentos antioxidantes ou anti-inflamatórios em geral. Por isso, por extrapolação, foram utilizados para a possível correlação entre efeitos da isoflavona sobre aspectos da fisiopatologia da doença.

3. Resultados e Discussão

3.1 Enxaqueca

Identificada, no Código Internacional de Doenças, por CID G43 e, na Classificação Internacional de Cefaleias, pelo código 1 e seus subtipos, a enxaqueca ou migrânea é definida como cefaleia primária comum, incapacitante e recorrente cujas crises podem durar de minutos a dias. Comumente, a dor é moderada a forte, pulsátil e unilateral, podendo ser intensificada por atividade física habitual e associada à náusea e/ou fotofobia e fonofobia. Apresenta-se em dois tipos principais: sem aura e com aura, sendo este último uma forma mais complicada, com sintomas neurológicos focais, mas reversíveis e sendo menos prevalente - em menos de 30% dos casos (Comitê de Classificação das Cefaleias da Sociedade Internacional de Cefaleia, 2018).

Na caracterização da doença, Vincent (1998) afirma “A enxaqueca não é caracterizada pela presença de cefaleia mas pelo estado de susceptibilidade constante que torna o enxaquecoso permanentemente sujeito a uma crise, mediante fatores desencadeantes.”

Quanto à manifestação clínica, no público pediátrico, comumente é bilateral, enquanto que, nos adultos, é mais frequente ser uma dor unilateral na porção frontotemporal. Ademais, as crises podem ser sinalizadas horas ou dias antes pelos sintomas prodrômicos, como fadiga, dificuldade de concentração, rigidez cervical, sensibilidade à luz e/ou som, náusea, visão borrada, bocejos e palidez. Ao final da cefaleia, é possível a ocorrência de cansaço, dificuldade para se concentrar e rigidez cervical (Comitê de Classificação das Cefaleias da Sociedade Internacional de Cefaleia, 2018).

A migrânea com aura, mesmo que menos incidente, pode assustar mais as pessoas ao poder causar sintomas

mais graves, embora reversíveis, como disartria, zumbido, hipoacusia, diplopia, ataxia e redução do nível de consciência, caso atinja o tronco cerebral. Em alguns casos, até fraqueza motora pode ocorrer (Comitê de Classificação das Cefaleias da Sociedade Internacional de Cefaleia, 2018).

Além dos sintomas, a migrânea pode prejudicar ainda mais o indivíduo que já sofre com transtornos psiquiátricos, disfunções metabólicas, dor crônica, traumatismo craniano, má qualidade e distúrbios do sono, e condições respiratórias. Depressão e ansiedade, isoladas ou associadas, são muito recorrentes - aproximadamente em 85% e 75% dos casos, respectivamente (Peres & Zukerman, 2011; Lipton et al., 2023).

Diferente de várias outras doenças, a fisiopatologia da migrânea permanece com lacunas e imprecisões, o que dificulta diagnóstico, tratamento e, até mesmo, profilaxia. De forma geral, sabe-se estar associada a perturbações homeostáticas por variados gatilhos que implicam em alterações vasculares, elétricas, químicas e membranares no sistema nervoso (Comitê de Classificação das Cefaleias da Sociedade Internacional de Cefaleia, 2018; Vincent, 1998).

É recorrente a patogênese ser explicada pelo seguinte mecanismo: a ativação do sistema trigeminovascular, conduzindo à inflamação neurogênica estéril, envolvendo vasos sanguíneos, o nervo trigêmeo (regulador do fluxo sanguíneo craniano) e os núcleos do tronco encefálico (conectado ao tálamo e ao córtex sensitivo). Na porção distal das fibras do nervo trigêmeo, existe uma conexão com artérias da dura-máter, onde ocorre essa inflamação neurogênica, o que induz a secreção de substâncias vasoativas, como Peptídeo Relacionado ao Gene da Calcitonina (CGRP). Por conseguinte, vasos adjacentes respondem com vasodilatação, extravasamento de plasma e ativação endotelial e, assim, é provocado o estímulo doloroso no trigêmeo que, por meio do tálamo, transmite a dor para o córtex cerebral (Vincent, 1998; Braga, 2017).

Ribeiro et al. (2024) descrevem a fases das crises de enxaqueca:

- Fase prodromica: hipotálamo, tálamo e sistema límbico sofrem alterações, gerando sintomas supracitados. A ativação talâmica favorece a alodínia cutânea e o agravamento da fotofobia.

- Fase de aura: presente em menor proporção dos casos - é provocada por depressão alastrante cortical, caracterizada por onda de lenta despolarização em células neuronais e gliais corticais seguida por redução na atividade elétrica e relacionada a influxo significativo de sódio, cálcio e água, e efluxo de potássio, prótons, glutamato e ATP.

- Fase da cefaleia: observa-se a ativação do sistema trigeminovascular, por abertura de canais que ativam células gliais, produzindo citocinas e, assim, aumentam a sensibilidade dos nociceptores meníngeos. Com isso, neurotransmissores (como CGRP, glutamato e óxido nítrico) são liberados, provocando a expansão dos vasos cranianos e a ativação dos mastócitos, que podem aumentar a sensibilidade dos nociceptores vasculares e meníngeos, contribuindo para o quadro doloroso. Ademais, observa-se o envolvimento de canais TRP (canais catiônicos não seletivos essenciais nas vias de sinalização da dor), contribuindo com hiperalgesia e alodínia.

No tocante à epidemiologia, mesmo que ainda seja recorrente a subnotificação de casos, acomete mais de 1 bilhão de pessoas no mundo e, no Brasil, cerca de 15% da população - superior ao percentual de cefaleia tensional, que têm forte relação com fatores do contexto contemporâneo, como ansiedade e estresse. Em estudo, constatou-se que a região do Nordeste brasileiro (com ênfase no estado do Ceará) foi a região mais afetada com enxaqueca e outras queixas algícas cefálicas, entre 2018 e 2022 (Lemos, 2023; Oliveira et al., 2023; Magalhães, 2024).

Além disso, notavelmente, afeta mais mulheres - em uma razão de 2 a 3 mulheres afetadas para cada homem -, é mais comum iniciar nas segunda e terceira décadas da vida, principalmente nesta última. Também observa-se a prevalência em pessoas com excesso de peso (sobrepeso ou obesidade) (Leite et al., 2020; Li et al., 2023; Magalhães, 2024).

Não bastando os inúmeros impactos na saúde e na qualidade de vida, a enxaqueca também repercute

socioeconomicamente. Desde 2010, o estudo Global Burden of Disease Study já apontava a doença como um dos transtornos mais prevalentes no mundo, além de ser uma das principais causas de incapacidade em pessoas abaixo dos 50 anos. Por conseguinte, direta ou indiretamente, no Brasil, são exorbitantes os gastos anuais devido à perda de produtividade relacionada à enxaqueca, sendo estimado em quase setenta bilhões de reais (Lemos, 2023; Comitê de Classificação das Cefaleias da Sociedade Internacional de Cefaleia, 2018).

Ratificando essa conjuntura, o estudo Global Burden of Disease Study de 2019, citado por Li et al. (2023), relatou um incremento superior a 15% da prevalência global da enxaqueca, desde 1990, aumentando em todas as faixas etárias, mas com destaque para mulheres, entre 35 e 39 anos. Quanto à incidência global, nesse mesmo período, o aumento foi de quase 40%, com destaque para a faixa de 15 a 19 anos, demonstrando que a doença vem prejudicando a população de forma cada vez mais precoce. Além disso, acerca dos anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs), também foi constatado um aumento de 40%, sendo as mulheres mais velhas o público mais afetado. Neste estudo, o Brasil ficou situado no grupo de países com maiores taxas de prevalência e de DALYs.

Em consonância com as repercussões sociais supracitadas, Oliveira et al. (2023) destaca a cefaleia na questão de seus determinantes sociais da saúde, mostrando que é mais incapacitante no seguinte público: moradores das regiões Norte e Nordeste brasileiros, pardos, de baixa renda e baixa escolaridade, o que comporia um contexto predisponente ao início e à progressão da doença. Embora seja um estudo referente à cefaleia de forma geral, Lipton et al. (2023) indica que uma extrapolação para a enxaqueca apresenta a mesma lógica. Todavia, Li et al. (2023) mostrou uma contradição quando, a nível mundial, a enxaqueca estava sendo mais prevalente em países com altos índices socioeconômicos.

No entanto, apesar de diversas pesquisas e da vasta e crescente literatura - algumas vezes, com dados conflitantes entre si -, a complexidade inerente à enxaqueca - abrangendo um amplo espectro de sintomas, gatilhos, causas, mecanismos de ação, impactos socioeconômicos -, como demonstrado por Sacks (1996) e pelo Comitê de Classificação das Cefaleias da Sociedade Internacional de Cefaleia (2018), associada com a precariedade de sistema de saúde especializado, ainda implica em déficits no diagnóstico e no tratamento precisos e precoces, o que amplia cumulativamente a carga global da doença e os impactos na vida dos enxaquecosos e na economia (Oliveira et al., 2023).

3.2 Tratamento não farmacológico da enxaqueca

Em meio às buscas pertinentes por tratamentos mais efetivos e personalizados para os variados tipos de enxaqueca, observam-se muitos estudos acerca da eficácia de elementos farmacológicos - mais usados em momentos de crises - ou não na terapêutica dessa doença. Como forma de evitar maiores gastos com medicamentos e reduzir efeitos adversos de polifarmácia nesse tipo de paciente crônico, como o enxaquecoso, muitas vezes, prefere-se e sugere-se a adoção de determinadas medidas não medicamentosas.

Independente do tipo de tratamento, Lipton et al. (2023) destaca a importância do tratamento adequado a cada caso visando a prevenção de progressão da migrânea: “o tratamento subótimo pode levar à progressão da doença da enxaqueca, pois o tratamento agudo subótimo está associado à ativação persistente das vias centrais da dor e pode contribuir para o desenvolvimento de sensibilização central e alodínia”.

O caráter multifatorial da migrânea induz à ampliação do olhar e do cuidado em saúde. Batista et al (2023) relaciona práticas integrativas e complementares - fitoterapia com efeito similar a fármacos analgésicos, terapias manuais clássicas, osteopatia - com possibilidade de aplicação, principalmente na Atenção Primária, visando profilaxia e tratamento. Além disso, para crianças, meditação, hipnoterapia e musicoterapia eram medidas válidas com diminuição expressiva da frequência.

Quanto à acupuntura, em Batista et al (2023), ela foi avaliada positivamente na redução de crises, uma vez que restabelece fluxo sanguíneo e relaxa musculatura de cabeça e pescoço. Rebouças Junior et al (2024) citam como benefícios: redução da frequência das crises, da intensidade da dor e do uso de sintomáticos, além de melhoria na qualidade de vida. Todavia, reforça que esses benefícios foram de curto prazo - nos seis primeiros meses -, tendo eficácia similar aos fármacos depois desse período.

Como outra alternativa, a aplicação de toxina botulínica, em doses entre 75 e 260 UI, também se mostrou eficaz, segura e com poucos efeitos adversos, ao inibir liberação de acetilcolina e, conseqüentemente, inibir contração muscular na cabeça (Mello & Jacociunas, 2023).

Em alguns casos de refratariedade ao tratamento conservador ou muitos efeitos colaterais dos medicamentos, a abordagem cirúrgica apresenta-se como uma boa opção, ao descomprimir nervos envolvidos na dor. Realiza-se uma análise detalhada de sintomas e fatores desencadeantes, além da identificação do local de gatilho, sendo os mais comuns: frontal, temporal, rinogênico, occipital, auriculotemporal e occipital menor (Farias et al., 2022).

Cuidados com possíveis causas e gatilhos relativos ao estilo de vida podem atuar na prevenção de novos episódios, e da progressão da enxaqueca. Assim, apesar de ser bastante variável, cita-se como fatores de risco mais comuns: eventos estressantes, má qualidade do sono, inatividade física e alimentação inadequada (Lipton et al., 2023).

Relativo ao hábito alimentar, é bastante discutida a influência do jejum, da dieta cetogênica, da baixa ingestão hídrica e do consumo de alimentos específicos que, apesar de não ter igual impacto em todos os casos, são mais favoráveis a desencadear crises. Além disso, a obesidade também se configura como importante agravante, uma vez que é uma patologia de perfil inflamatório, gerando propensão à migrânea, que também tem associação com inflamação (Arins & Milarch, 2023; Ribeiro et al., 2023).

Ademais, apesar da necessidade de mais estudos - e de alta qualidade científica - acerca da real eficácia no tratamento, é imprescindível citar a relevância de suplementos e alimentos contendo micronutrientes (como magnésio, ferro, vitaminas (complexo B, C, D, E)) e substâncias bioativas (como isoflavonas, curcumina, ômega 3, coenzima Q10). Seus efeitos são: propiciar a enxaqueca, quando em déficit no corpo; favorecer ou, até mesmo, superar a terapia medicamentosa para enxaqueca, quando em níveis adequados; ou reduzir a possibilidade e/ou a gravidade dos episódios, quando consumidos habitualmente, no caso das substâncias bioativas. Mais recentemente, eclodiu a possibilidade do sinergismo entre probióticos e vitamina D sendo benéfico para a patologia (Ribeiro et al., 2023; Al-Qassab et al., 2024; Avellar et al., 2024; Hajhashemy et al., 2024; Martins et al., 2024; Tirani et al., 2024a; Tseng et al., 2024).

3.3 Isoflavonas

Subclasse de um grupo de composto bioativo denominado flavonoides, as isoflavonas, ou isoflavonoides, são compostos químicos polifenólicos, sendo um anel aromático condensado à cadeia alifática que está ligada a outro anel aromático. Mesmo que encontradas em várias espécies de plantas dentro da família Leguminosae, a soja é considerada sua principal fonte alimentar - e também tem sido recorrente na prática e em estudos recentes -, apresentando 12 formas, divididas em quatro tipos: agliconas e beta, acetil e malonilglicosídeos. Na planta, está em maior concentração nos hipocótilos e ausentes na casca do grão (Liu, 2004 como citado em Lima, 2013; Silva et al., 2012; Martins, Saunders & Craig, 2019).

São também conhecidas como fitoestrogênio por conta da estrutura semelhante ao estrogênio endógeno e, conseqüentemente, dos seus efeitos, tanto os relativos ao aspecto hormonal feminino (como fertilidade, sintomas de menopausa, síndrome do ovário policístico), quanto outros, como o metabolismo da vitamina D (Ariyani & Koibuchi, 2024).

No organismo humano, a hidrólise de isoflavonas por glucosidases intestinais gera as agliconas: daidzeína (a mais biodisponível devido sua meia-vida mais longa no intestino), genisteína e gliciteína. Essas formas são absorvidas para conjugação no intestino e no fígado, circulam pelo plasma e, posteriormente, são excretadas na urina, como glicuronídeos e sulfatos (Martins, Saunders & Craig, 2019; Liu, 1999 como citado em Daniels, Mandarin & Seibel, 2018).

Apresentam inúmeros benefícios à saúde, principalmente com efeitos relativos a sintomas da menopausa e ao perfil cardiovascular (como redução de colesterol LDL, vasodilatação e antiaterosclerótico). Ademais, estão envolvidas em: regulação de atividade enzimática e de síntese proteica, angiogênese, fertilidade, mecanismos antiviral, anticarcinogênica, bactericida, antifúngica. Somado a isso, também tem ação antimutagênica, anti-inflamatória, antiproliferativa e potente atividade antioxidante (Martins, Saunders & Craig, 2019; Rizzo et al., 2022; Lei et al., 2024; Rahman et al., 2024).

Em meio a tantos efeitos positivos para o organismo, Ariyani & Koibuchi (2024) destacam a importância das isoflavonas de soja no desenvolvimento cerebral, por meio da proliferação neuronal e glial, e da diferenciação e migração neuronal. Sua contribuição também influencia na formação estrutural dos neurônios, excitabilidade neuronal, transporte de neurotransmissores, dentre outros processos. Além disso, são citados possíveis resultados no âmbito funcional, como em emoções, cognição e memória, e o perfil neuroprotetor em relação a glutamato, proteína beta-amiloide (associada à patogênese da Doença de Alzheimer) e isquemia cerebral. No entanto, reforçam que esses efeitos positivos ou negativos dependem do momento, dose e duração da exposição/tratamento com isoflavonas.

Diante dos variados benefícios advindos das isoflavonas da soja, as indústrias de alimentos e suplementos priorizam processos como o envelhecimento da soja, que favorece o aumento significativo do teor dessas substâncias, e o tratamento hidrotérmico do grão de soja, que favorece a formação dessas formas no grão hidratado (Lima, 2013; Bom, 2024).

Por ser um composto bioativo, seus efeitos são advindos da ingestão habitual. Para isso, é sugerido o consumo de 50 mg (faixa de 30 a 100 mg/dia) para adultos saudáveis. Relativo ao teor nos alimentos, este varia principalmente conforme variedade da soja e tipo de processamento, mas também locais e condições de cultivo, condições climáticas e métodos de preservação (Messina, 2008 como citado em Martins, Saunders & Craig, 2019).

3.4 Relação entre enxaqueca e isoflavona

Com relação aos sintomas da menopausa, os benefícios do consumo habitual da soja e, conseqüentemente, de suas isoflavonas já estão mais estabelecidos na literatura. No entanto, quanto às repercussões na saúde cerebral, em especial, na enxaqueca, estes ainda precisam ser mais estudados e elucidados no âmbito científico.

Kalaiselvan et al., (2010) demonstraram que a genisteína, uma das isoflavonas presente na soja, apresentava um efeito neuroprotetor, uma vez que favorece a redução da peroxidação de LDL, o que reduz a propensão de geração de células espumosas, principais elementos causadores de isquemias, como o Acidente Vascular Cerebral Isquêmico. Além disso, também protege o endotélio vascular dos danos da cascata gerada pelo LDL oxidado.

Em 2022, Babapour et al realizaram um estudo epidemiológico, dentre os ainda escassos desse tipo para esse tema, relacionando diretamente efeitos da suplementação de isoflavonas (50 mg/dia, por oito semanas) em pacientes enxaquecosos, especificamente em mulheres. Como resultado, obtiveram redução de frequência e duração das crises, de índices relativos à doença (MI (migraine index), HDR (headache diary result) e MHIS (migraine headache index score)) e dos níveis de CGRP (peptídeo relacionado ao gene da calcitonina - vasodilatador com reconhecida função na patogênese da migrânea) e aumento dos índices de qualidade de vida em pacientes enxaquecosos (índice MSQ -

Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire). Ou seja, obteve-se melhora geral do quadro clínico relativo à enxaqueca e, mesmo que não tenha havido alteração significativa na gravidade dos casos nem nas comorbidades psicológicas, indica-se uma avaliação positiva para as isoflavonas na terapêutica da migrânea. Ainda nesse estudo, citou-se também que a genisteína inibiria a enzima tirosina quinase, que reduz a serotonina, um vasoconstritor cuja deficiência favorece a enxaqueca.

Todavia, em outro estudo epidemiológico em que se examinou dados de uma Pesquisa Nacional de Entrevistas de Saúde, a suplementação de isoflavonas, no público masculino, gerou resultados negativos em relação à doença, pois foi associado a maior probabilidade de queixas de dor de cabeça ou enxaqueca comparado ao grupo controle. Este mesmo artigo trouxe como a hipótese explicativa a alteração de limiar de enxaqueca causada pela ligação da isoflavona aos receptores de estrogênio, cuja distribuição no sistema nervoso central é extensa (Chiu et al., 2014).

Mesmo que não seja em análise direta entre isoflavonas e enxaqueca, nem sejam estudos epidemiológicos, ainda é possível ratificar possíveis benefícios da ingestão habitual sobre a patologia. Tirani et al. (2024b) destacaram que o maior consumo de alimentos ricos em fitoquímicos, como as isoflavonas presentes em fontes de soja, podem estar associadas a menor frequência das crises de enxaqueca e melhoria nas atividades diárias. O resultado foi obtido por meio do cálculo da DPI, equação adaptada por McCarty et al. (2004). Esta equação envolve duas variáveis (ingestão de energia de alimentos ricos em fitoquímicos (kJ/d) e ingestão total de energia (kJ/dia)) e foi aplicada a vários tipos de alimentos, como soja, frutas, legumes, azeite, oleaginosas e grãos.

Um aspecto muito reiterado na literatura acerca das isoflavonas é seu efeito anti-inflamatório e antioxidante (Bakhshimoghaddam et al., 2024; Li et al., 2024). Não só pela forte associação com a dor, como seu sintoma mais clássico, mas também pelas demais alterações características, como aumento sérico de citocinas, o quadro inflamatório é inerente à migrânea (Braga, 2017). Com isso, uma alimentação com perfil anti-inflamatório é bastante indicada na terapêutica não farmacológica.

Comumente, encontra-se estudos que analisam o efeito de nutrientes ou alimentos específicos na patologia. No entanto, é mais válido enfatizar o benefício de uma dieta em geral com perfil anti-inflamatório, priorizando alimentos in natura ou minimamente processados. Neste sentido, Bakhshimoghaddam et al. (2024) ratifica, em seu estudo, que maior adesão à dieta pró-inflamatória foi associada a maiores chances de enxaqueca crônica (medida por DIS). Ribeiro et al. (2023) relatam que citocinas pró-inflamatórias são vasodilatadores e facilitam a expressão de substância que ativa a micróglia, causando inflamação cerebral e dor neuropática. Assim, a propriedade anti-inflamatória das isoflavonas, conforme Martins, Saunders & Craig (2019), tornaria esse fitoquímico potencialmente indicado para o tratamento.

Ademais, o efeito antioxidante, citado por Martins, Saunders & Craig (2019), pode ser associado ao estudo de Li et al. (2024). Neste, destacou-se que uma dieta antioxidante funcionaria como fator neuroprotetor, uma vez que o CDAI (Composite Dietary Antioxidant Index - escore que estima o potencial antioxidante de uma dieta individual) mais alto seria eficaz na prevenção de crises de enxaqueca, principalmente em mulheres entre 20 e 50 anos.

Ainda é possível estabelecer mais conjecturas quanto aos benefícios da ingestão de isoflavonas na terapêutica da enxaqueca, ao correlacionar propriedades da substância com alterações pertinentes à patologia. Ribeiro et al. (2023) traz que essa doença apresenta associação com resistência à insulina e hiperglicemia, o que favorece deficiência de glicose e, conseqüentemente, de energia para o sistema nervoso central, sendo outro possível mecanismo causador ou gatilho para crises de enxaqueca. Esse estudo relata também que ocorre aumento dos níveis séricos de lipídios e ácidos graxos livres, aumentando a agregação plaquetária e os níveis de prostaglandina e, assim, induzindo a vasodilatação, relacionada às crises. Essas duas alterações da enxaqueca podem ser amenizadas com o consumo crônico das isoflavonas, devido aos seus efeitos sobre o metabolismo da glicose, e hipocolesterolêmico e antiagregante, consoante ao trabalho

de Martins, Saunders & Craig (2019).

4. Considerações Finais

Apesar de ainda escassos os estudos epidemiológicos pertinentes aos efeitos da ingestão e da suplementação de isoflavonas de soja para a terapêutica da enxaqueca, apontam esse fitoquímico como potencialmente favorável e benéfico quanto à redução das crises (a respeito de duração, gravidade e frequência) e seus impactos na qualidade de vida do paciente enxaquecoso. Além do que, a ingestão habitual das isoflavonas, por meio do consumo de soja - sua maior fonte alimentar - ou por suplementação, ainda gera efeitos positivos em outros aspectos da saúde em geral.

Essa precariedade de estudos não permitiu garantir conclusões fidedignas quanto à pergunta norteadora deste trabalho nem acerca de outras questões que podem ser levantadas em prol de maior segurança na prescrição dessa suplementação para o tratamento da doença, na qual o consumo de uma quantidade extra da substância poderia representar maiores benefícios, mas também mais efeitos adversos e riscos.

No entanto, mesmo que a escassez de textos científicos acerca dessa associação do consumo de isoflavona de soja como possível terapêutica da enxaqueca ainda resulte em resultados frágeis e não conclusivos, também gera um grau de ineditismo ao tema, o que repercute em certa fragilidade na tessitura deste trabalho e reforça a necessidade de mais estudos, tendo em vista os possíveis benefícios para a melhoria da qualidade de vida de quem sofre com esse mal tão debilitante e ainda com falhas em seu diagnóstico.

Referências

- Al-Qassab, Z. M., Ahmed, O., Kannan, V., Ullah, N., Geddada, S., Ibrahim, A. T., & Nwosu, M. (2024). Iron Deficiency Anemia and Migraine: A Literature Review of the Prevalence, Pathophysiology, and Therapeutic Potential. *Cureus*, 16(9), e69652. <https://doi.org/10.7759/cureus.69652>
- Arins, H. N. B., & Milarch, C. F. (2023). A influência da alimentação e estilo de vida em crises de enxaqueca: uma revisão integrativa. *Saúde.Com*, 19(3). <https://doi.org/10.22481/rsc.v19i3.12450>
- Ariyani, W., & Koibuchi, N. (2024). The effect of soy isoflavones in brain development: the emerging role of multiple signaling pathways and future perspectives. *Endocrine Journal*. <https://doi.org/10.1507/endocrj.ej23-0314>
- Avellar, I. K., Alcântara, L. O. N., Mello, B. A. T., Hirt, R. G., Pegoraro, P. H. F., Deluqui, N., Grimm, M. E. J., Zago, C. G. A. P., Marinho, K. K., Rocha, L. A., Soares, P. A. B., Schwarz, A. F., Arruda Sobrinho, O. L., Melo, V. S., & Caldas, D. (2024). O manejo da cefaleia migrânea com aura. *Revista Contemporânea*, 4(5), e4245. <https://doi.org/10.56083/RCV4N5-048>
- Babapour, M., Khorvash, F., Rouhani, M. H., Ghavami, A., Ghasemi-Tehrani, H., Heidari, Z., Karbasi, M., Moradi, F., & Askari, G. (2022). Effect of soy isoflavones supplementation on migraine characteristics, mental status and calcitonin gene-related peptide (CGRP) levels in women with migraine: results of randomised controlled trial. *Nutrition journal*, 21(1), 50. <https://doi.org/10.1186/s12937-022-00802-z>
- Bakhshimoghaddam, F., Shalilhamadi, D., Mahdavi, R., Nikniaz, Z., Karandish, M., & Hajjarzadeh, S. (2024). Association of dietary and lifestyle inflammation score (DLIS) with chronic migraine in women: a cross-sectional study. *Scientific reports*, 14(1), 16406. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-66776-6>
- Batista, M. D., Coelho, J. H. S., Silva, B. P. N., Melo Filho, P. L., Souza, M. A. O., & Silva, F. M. V. (2023). Práticas integrativas e complementares como tratamento não-farmacológico para a enxaqueca. *Enfermagem Brasil*, 22(4), 479–491. <https://doi.org/10.33233/eb.v22i4.5197>
- Bom, N. C. V. (2024). Oxidação lipídica e alterações físico-químicas nas isoflavonas e carboidratos durante o envelhecimento da soja [Tese de doutorado, Universidade Estadual de Londrina]. Repositório Institucional - UEL. <https://repositorio.uel.br/srv-c0003-s01/api/core/bitstreams/f463d20f-8443-4850-844f-15e0d45eb626/content>
- Braga, J. L. (2017). Cefaleia Enxaqueca: Diagnóstico e Tratamento. Thieme Revinter.
- Casarin, S. T., Porto, A. R., Gabatz, R. I. B., Bonow, C. A., Ribeiro, J. P., & Mota, M. S. (2020). Tipos de revisão de literatura: considerações das editoras do *Journal of Nursing and Health* / Types of literature review: considerations of the editors of the *Journal of Nursing and Health*. *Journal of Nursing and Health*, 10(5). <https://doi.org/10.15210/jonah.v10i5.19924>
- Chiu, H. Y., Tsai, P. S., Lee, C. C., Liu, Y. T., Huang, H. C., & Chen, P. Y. (2014). The association between use of dietary supplements and headache or migraine complaints. *Headache*, 54(2), 355–363. <https://doi.org/10.1111/head.12180>
- Comitê de Classificação das Cefaleias da Sociedade Internacional de Cefaleia. (2018). The International Classification Of Headache Disorders (F. Kowacs, D. D. P. d. Macedo & R. P. d. Silva-Neto, Trads.; 3a ed.). Omnifarma. <https://ihs-headache.org/wp-content/uploads/2021/03/ICHD-3-Brazilian-Portuguese.pdf> (Obra original publicada em 2018)

- D'Almeida, S. F. F., Marinho, L. R., D'Almeida Filho, L. F., Barbosa, L. R. B., Alves, M. de A., Carlos, A. de M., Lopes, E. H. de S., Fachin, L. P., & Oliveira, E. C. T. (2022). Perfil epidemiológico do SUS: enxaqueca em caráter de urgência no Brasil, entre 2017 e 2021: Epidemiological profile of SUS: emergency migraine in Brazil, between 2017 and 2021. *Brazilian Journal of Development*, 8(8), 58586–58598. <https://doi.org/10.34117/bjdv8n8-241>
- Daniels, J., Mandarino, J. M. G., & Seibel, N. F. (2018). Perfil de isoflavonas da matéria-prima e dos tofus produzidos com e sem defumação. In VIII Congresso Brasileiro de Soja. <https://www.alice.cnptia.embrapa.br/alice/bitstream/doc/1092723/1/Perfildeisoflavonas.3840.pdf>
- Farias, I. G., Figueiredo, B. Q., Carvalho, B. C. U., Alvim, C. M., Santos, D. L. R., Carvalho, E. B., Cunha, I. I. B. R., Martins, J. P. S., Loureiro, L. S., & Freitas, M. T. O. (2022). Surgical treatment of migraine: indications, trigger points and techniques employed. *Research, Society and Development*, 11(10), e331111032971. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i10.32971>
- Hajhashemy, Z., Golpour-Hamedani, S., Eshaghian, N., Sadeghi, O., Khorvash, F., & Askari, G. (2024). Practical supplements for prevention and management of migraine attacks: a narrative review. *Frontiers in nutrition*, 11, 1433390. <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1433390>
- Kalaiselvan, V., Kalaivani, M., Vijayakumar, A., Sureshkumar, K., & Venkateskumar, K. (2010). Current knowledge and future direction of research on soy isoflavones as a therapeutic agents. *Pharmacognosy reviews*, 4(8), 111–117. <https://doi.org/10.4103/0973-7847.70900>
- Lei, L., Hui, S., Chen, Y., Yan, H., Yang, J., & Tong, S. (2024). Effect of soy isoflavone supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition journal*, 23(1), 32. <https://doi.org/10.1186/s12937-024-00932-6>
- Leite, L. O., Souza, L. L. B., Sousa, J. C., & Dutra, S. F. (2020). Impacto da dor, estado antropométrico e fatores associados em pacientes com enxaqueca. *Braspen Journal*, 34(4), 396–401. <https://doi.org/10.37111/braspenj.2019344015>
- Lemos, S. (2023, March 10). Enxaqueca causa grande impacto, além da perda de produtividade diária. *Jornal Da USP*. <https://jornal.usp.br/radio-usp/enxaqueca-causa-grande-impacto-alem-de-perda-de-productividade-diaria/>
- Li, X. Y., Yang, C. H., Lv, J. J., Liu, H., Zhang, L. Y., Yin, M. Y., Guo, Z. L., & Zhang, R. H. (2023). Global, regional, and national epidemiology of migraine and tension-type headache in youths and young adults aged 15-39 years from 1990 to 2019: findings from the global burden of disease study 2019. *The journal of headache and pain*, 24(1), 126. <https://doi.org/10.1186/s10194-023-01659-1>
- Li, Z., Zhang, X., Kong, S., Fu, C. C., Lv, T. Q., & Xiao, B. (2024). Association between composite dietary antioxidant index and migraine in American young women: insights from NHANES 1999-2004 cross-sectional data. *Frontiers in neurology*, 15, 1399916. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1399916>
- Lima, F. S. (2013). Otimização do tratamento hidrotérmico da soja para conversão de isoflavonas glicosiladas em agliconas [Dissertação de mestrado, Universidade Estadual de Londrina]. Repositório Institucional - UEL. <https://repositorio.uel.br/items/7dad1929-dc79-4db7-aec8-62e9ba622161>
- Lipton, R. B., Buse, D. C., Nahas, S. J., Tietjen, G. E., Martin, V. T., Lóf, E., Brevig, T., Cady, R., & Diener, H. C. (2023). Risk factors for migraine disease progression: a narrative review for a patient-centered approach. *Journal of neurology*, 270(12), 5692–5710. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11880-2>
- Magalhães, N. C. S. (2024). Análise do perfil epidemiológico dos pacientes internados por enxaqueca e outras síndromes de algias cefálicas no nordeste de 2018 a 2022 [Monografia, Universidade Federal do Maranhão]. Biblioteca Digital de Monografias UFMA. <http://hdl.handle.net/123456789/8376>
- Martins, L. B., Arab, A., Teixeira, A. L., & Ferreira, A. V. M. (2024). Editorial: Nutrition and headaches: from long-held beliefs to scientific evidence. *Frontiers in nutrition*, 10, 1353427. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1353427>
- Martins, M. C. T., Saunders, A. V., & Craig, W. J. (2019). Isoflavonas e proteínas da soja. In Pimentel, C. V. M. B., Elias, M. F., Philippi, S.T. (Org.). (2019). *Alimentos funcionais e compostos bioativos*. Manole.
- McCarty M. F. (2004). Proposal for a dietary "phytochemical index". *Medical hypotheses*, 63(5), 813–817. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2002.11.004>
- Mello, A. P., & Jacociunas, L. V. (2023). Toxina Botulínica no Tratamento da Enxaqueca Crônica: Uma revisão sistemática. *Clinical & Biomedical Research*, 43(2). <https://doi.org/10.22491/2357-9730.125718>
- Oliveira, A., Bensenor, I., Goulart, A., Mercante, J., & Peres, M. (2023). Socioeconomic and geographic inequalities in headache disability in Brazil: The 2019 National Health Survey. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. <https://doi.org/10.1111/head.14462>
- Peres, M. F. P., & Zukerman, E. (2011). Enxaqueca crônica. In *Neurologia e neurocirurgia: A Prática Clínica E Cirúrgica Por Meio De Casos* (pp. 99–106). Manole.
- Pimentel, C. V. M. B., Elias, M. F., Philippi, S.T. (Org.). (2019). *Alimentos funcionais e compostos bioativos*. Manole.
- Por que ainda não sabemos tudo o que gostaríamos sobre a enxaqueca - BBC News Brasil. (2018, 15 de agosto). BBC News Brasil. <https://www.bbc.com/portuguese/vert-fut-45105309#:~:text=Hipócrates.%20por%20exemplo,%20escreveu%20sobre,vômitos%20comumente%20associados%20à%20doença.&text=A%20descoberta%20da%20enxaqueca%20costuma,períodos%20de%20ausência%20de%20sintomas>
- Rahman, U., Younas, Z., Ahmad, I., Yousaf, T., Latif, R., Rubab, U., Hassan, H., Shafi, U., & Mashwani, Z. U. (2024). Enhancing health and therapeutic potential: innovations in the medicinal and pharmaceutical properties of soy bioactive compounds. *Frontiers in pharmacology*, 15, 1397872. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1397872>

Rebouças Júnior, H. J., Araújo, A. L. M. B., Nóbrega, B. M. O. B., Silva, K. F., Nóbrega, N. M., Francelino, M. I. C., Medeiros, G. S., Aquino, A. C. S., Almeida Júnior, E. P., Medeiros, L. A. B. F., Dantas, R. A. M., Farias, L. M. F., & Sousa, M. N. A. (2024). Acupuntura na profilaxia da enxaqueca sem aura comparada com a terapia farmacológica: Uma revisão sistemática. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, 6(6), 804–822. <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n6p804-822>

Ribeiro, F. A. M. N., Nobre, P. V. C., Mendonça, A. C. M., Machado, C. M., Oliveira, A. S. B., Pereira, G. F. M., Cunha, P. H. P., Oliveira, C. V. B. L., Nunes, A. M. B., Leite, M. L. V. C., Appelt, C. R., & Melo, K. P. C. A. (2024). Perspectivas atuais da enxaqueca: bases fisiopatológicas e terapêuticas. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, 6(4), 1989–1999. <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n4p1989-1999>

Ribeiro, F. M. P., Souza, I. B. B., Telles, B. S. S., & Pereira, A. B. C. N. G. (2023). Influência de fatores nutricionais na enxaqueca: uma revisão integrativa. *Revista De Saúde*, 14(3), 24–34. <https://doi.org/10.21727/rs.v14i3.3964>

Rizzo, G., Feraco, A., Storz, M. A., & Lombardo, M. (2022). The role of soy and soy isoflavones on women's fertility and related outcomes: an update. *Journal of nutritional science*, 11, e17. <https://doi.org/10.1017/jns.2022.15>

Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática X revisão narrativa. *Acta Paulista de Enfermagem*, 20(2), v—vi. <https://doi.org/10.1590/s0103-21002007000200001>

Sacks, O. (1996). Enxaqueca. Companhia das Letras.

Silva, C. E., Carrão-Panizzi, M. C., Mandarin, J. M. G., Leite, R. S., Mônico, A. P. A. (2012). Teores de isoflavonas em grãos inteiros e nos componentes dos grãos de diferentes cultivares de soja (*Glycine max* (L.) Merrill). *Brazilian Journal of Food Technology*, 15(2), 150-156. <https://doi.org/10.1590/S1981-67232012005000008>

Tirani, S. A., Balali, A., Kazemi, M., Askari, G., Khorvash, F., & Arab, A. (2024b). The predictive role of the dietary phytochemical index in relation to the clinical and psychological traits of migraine headaches. *Scientific reports*, 14(1), 6886. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-57536-7>

Tirani, S. A., Khorvash, F., Saneei, P., Moradmand, Z., & Askari, G. (2024a). Effects of probiotic and vitamin D co-supplementation on clinical symptoms, mental health, and inflammation in adult patients with migraine headache: a randomized, triple-blinded, placebo-controlled trial. *BMC medicine*, 22(1), 457. <https://doi.org/10.1186/s12916-024-03684-6>

Tseng, P. T., Zeng, B. Y., Chen, J. J., Kuo, C. H., Zeng, B. S., Kuo, J. S., Cheng, Y. S., Sun, C. K., Wu, Y. C., Tu, Y. K., Stubbs, B., Carvalho, A. F., Liang, C. S., Chen, T. Y., Hsu, C. W., Suen, M. W., Yang, C. P., Hsu, S. P., Chen, Y. W., Shiue, Y. L., ... Lin, P. Y. (2024). High Dosage Omega-3 Fatty Acids Outperform Existing Pharmacological Options for Migraine Prophylaxis: A Network Meta-Analysis. *Advances in nutrition* (Bethesda, Md.), 15(2), 100163. <https://doi.org/10.1016/j.advnut.2023.100163>

Vincent, M. B. (1998). Fisiopatologia da enxaqueca. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 56(4), 841–851. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x1998000500024>