ReGeo ISSN: 2177-3246

INFLUÊNCIA DA MICROBIOTA INTESTINAL NA FISIOPATOLOGIA DA ENXAQUECA: EVIDÊNCIAS CLÍNICAS E PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS

INFLUENCE OF INTESTINAL MICROBIOTA IN THE PATHOPHYSIOLOGY OF MIGRAINE: CLINICAL EVIDENCE AND THERAPEUTIC PERSPECTIVES

INFLUENCIA DEL MICROBIOTA INTESTINAL EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA MIGRAÑA: EVIDENCIAS CLÍNICAS Y PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS

https://doi.org/10.56238/revgeov17n11-128

Data de submissão: 10/10/2026 **Data de publicação:** 24/11/2026

Matheus de Souza Machado Barboza
Graduando em Medicina
E-mail: matheusmachado0818@gmail.com
Lattes: http://lattes.cnpq.br/2487654517757545

Ana Clara Louzada Miranda
Graduanda de Medicina
Instituição: Centro Universitário de Valença (UNIFAA)
E-mail: anaclaralouzada758@gmail.com
Lattes: https://wwws.cnpq.br/cvlattesweb/PKG_MENU.menu?f_cod=9BEB0D61BD82B522C19E3DC45F8B8479#

Felipe Rímulo Dionizio Chiss da Silveira
Discente de Medicina
E-mail: frimulo30@gmail.com
Lattes: http://lattes.cnpq.br/6575263495624064

Nelson Lucas Antunes Marques
Graduando em Medicina
E-mail: nelsonlucasmarques@gmail.com
Lattes: http://lattes.cnpq.br/4197100788726826

Amanda Diniz Dias
Discente de Medicina
Instituição: Centro Universitário de Valença (UNIFAA)
E-mail: amanda.diasmg@outlook.com
Lattes: http://lattes.cnpq.br/6304138661369770

Rafaela Sacramento da Rocha
Discente de Medicina
Instituição: Universidade Tiradentes
E-mail: rafaelasacramento6282@gmail.com
Lattes: https://wwws.cnpq.br/cvlattesweb/PKG_MENU.menu?f_cod=F87F5F5E89B799BA37E2EBCBE8767EA4#

ReGeo

ISSN: 2177-3246

David Batista Carneiro
Graduando em Medicina
E-mail: davidbatista98@hotmail.com
Lattes: http://lattes.cnpq.br/2767557871857070

Thaisa Munarin de Lima
Médica
E-mail: thaisamunarin@gmail.com
Lattes: http://lattes.cnpq.br/9152194074611844

RESUMO

A enxaqueca é um distúrbio neurovascular crônico que costuma se associar a queixas digestivas, o que levou à hipótese de que a microbiota intestinal participe de sua fisiopatologia pelo eixo intestino-cérebro. Este artigo pergunta se as evidências clínicas sustentam essa participação, por meio da composição bacteriana, dos metabólitos microbianos e da integridade da barreira intestinal, e se probióticos, simbióticos e intervenções alimentares reduzem a frequência e a intensidade das crises, considerando a contribuição da produção brasileira. A análise se apoia em estudos clínicos, ensaios e revisões sobre microbiota e enxaqueca, comparados em quatro categorias. Duas coortes encontraram disbiose e marcadores alterados de barreira ou inflamação, mas divergiram quanto à diversidade bacteriana e aos gêneros envolvidos. Os metabólitos, como os derivados do triptofano e os ácidos graxos de cadeia curta, foram sobretudo inferidos, e não dosados. A comorbidade com a síndrome do intestino irritável foi o sinal clínico mais consistente. Probióticos reduziram crises apenas em associação com a vitamina D, sem efeito demonstrado no pequeno subgrupo de enxaqueca abdominal. Não houve ensaio com simbióticos em enxaqueca, e a intervenção alimentar teve resultado expressivo apenas em relato de caso. A produção brasileira oferece sínteses e ensaios em outras intervenções, sem estudo nacional que meça a microbiota nessa doença. Conclui-se que a microbiota é uma linha relevante de investigação, mas que as evidências atuais não sustentam relação causal nem terapias direcionadas a ela como tratamento estabelecido.

Palavras-chave: Eixo Intestino-Cérebro. Disbiose. Probióticos.

ABSTRACT

Migraine is a chronic neurovascular disorder frequently accompanied by digestive complaints, which has led to the hypothesis that the gut microbiota takes part in its pathophysiology through the brain-gut axis. This article asks whether clinical evidence supports such a role, through bacterial composition, microbial metabolites and intestinal barrier integrity, and whether probiotics, synbiotics and dietary interventions reduce attack frequency and intensity, taking into account the contribution of Brazilian research. The analysis draws on clinical studies, trials and reviews on microbiota and migraine, compared across four categories. Two cohorts found dysbiosis and altered barrier or inflammatory markers, but they diverged on bacterial diversity and on the genera involved. Metabolites, such as tryptophan derivatives and short-chain fatty acids, were mostly inferred rather than measured. Comorbidity with irritable bowel syndrome was the most consistent clinical signal. Probiotics reduced attacks only when combined with vitamin D, with no demonstrated effect in the small abdominal migraine subgroup. No synbiotic trial in migraine was found, and the dietary intervention showed a marked result only in a case report. Brazilian research contributes syntheses and trials of other interventions, but no national study has measured the microbiota in this disease. The gut microbiota is a relevant line of investigation, but current evidence supports neither a causal relationship nor microbiota-targeted therapies as established treatment.

Keywords: Gut-Brain Axis. Dysbiosis. Probiotics.

RESUMEN
La migraña es un trastorno neurovascular crónico que suele asociarse a quejas digestivas, lo que llevó a la hipótesis de que la microbiota intestinal participe en su fisiopatología a través del eje intestino-cerebro. Este artículo pregunta si las evidencias clínicas sustentan esa participación, por medio de la composición bacteriana, de los metabolitos microbianos y de la integridad de la barrera intestinal, y si los probióticos, simbióticos e intervenciones dietarias reducen la frecuencia e intensidad de las crisis, considerando la contribución de la producción brasileña. El análisis se apoya en estudios clínicos, ensayos y revisiones sobre microbiota y migraña, comparados en cuatro categorías. Dos cohortes encontraron disbiosis y marcadores alterados de barrera o inflamación, pero divergieron en cuanto a la diversidad bacteriana y a los géneros involucrados. Los metabolitos, como los derivados del triptófano y los ácidos grasos de cadena corta, fueron principalmente inferidos, y no dosificados. La comorbilidad con el síndrome del intestino irritable fue la señal clínica más consistente. Los probióticos redujeron crisis solo en asociación con la vitamina D, sin efecto demostrado en el pequeño subgrupo de migraña abdominal. No hubo ensayo con simbióticos en migraña, y la intervención dietaria tuvo resultado expresivo solo en reporte de caso. La producción brasileña ofrece síntesis y ensayos en otras intervenciones, sin estudio nacional que mida la microbiota en esa enfermedad. Se concluye que la microbiota es una línea relevante de investigación, pero que las evidencias actuales no sustentan relación causal ni terapias dirigidas a ella como tratamiento establecido.

Palabras clave: Eje Intestino-Cerebro. Disbiosis. Probióticos.

1 INTRODUÇÃO

Uma jovem chega ao ambulatório de cefaleia com crises que continuam a aparecer toda semana, embora ela já use um esquema preventivo com vários medicamentos. Durante a consulta, comenta quase de passagem que convive com intestino irregular, distensão abdominal, gases e azia, e que retirou a vesícula ainda na adolescência. Diante da dor de cabeça, a queixa digestiva costuma ficar em segundo plano. Neste caso documentado, porém, foi a investigação do intestino que abriu um novo caminho de tratamento (Silva; Santos, 2026).

A enxaqueca é hoje entendida como um distúrbio neurovascular crônico. Ela se caracteriza pela hiperexcitabilidade dos neurônios centrais e pela ativação do sistema trigeminovascular, o conjunto de fibras do nervo trigêmeo e de vasos meníngeos que participa da geração da dor (Sampaio *et al.*, 2026). A doença é comum na população mundial e predomina entre mulheres adultas jovens. Segundo os dados reunidos por Silva e Santos (2026), as comorbidades gastrointestinais aparecem em 25 a 50% dos pacientes com cefaleias primárias. Em parte dos pacientes, a enxaqueca se torna crônica e resiste aos tratamentos habituais, a ponto de exigir bloqueio de nervos cranianos e profilaxia prolongada (Guerra *et al.*, 2024). Frequência elevada, tendência à cronificação e queixas digestivas associadas: essa combinação explica por que o intestino passou a interessar a quem estuda a doença.

A ligação entre os dois órgãos se dá pelo chamado eixo intestino-cérebro. Trata-se de uma comunicação bidirecional em que a microbiota intestinal, isto é, o conjunto de microrganismos que vivem no intestino, interage com o sistema nervoso central por vias imunes, endócrinas, vagais e humorais (Levis *et al.*, 2024). O microbioma se forma desde os primeiros dias de vida e responde a fatores externos. Alterações em seu perfil já foram relacionadas a doenças mentais e a respostas exageradas ao estresse (Zorzo, 2017). Para a enxaqueca, a hipótese central é a seguinte: um desequilíbrio microbiano, chamado disbiose, enfraqueceria a barreira intestinal e permitiria a passagem de produtos bacterianos para o sangue. Esses produtos alimentariam uma inflamação capaz de sensibilizar os nociceptores, que são os receptores de dor, do sistema trigeminal (Levis *et al.*, 2024; Sampaio *et al.*, 2026).

A hipótese avançou mais depressa do que a evidência clínica. Os estudos que mediram a microbiota de pacientes com enxaqueca chegaram a resultados que nem sempre coincidem. Numa coorte pediátrica italiana, a diversidade bacteriana estava aumentada (Papetti *et al.*, 2024). Em mulheres turcas com enxaqueca crônica e uso excessivo de analgésicos, ao contrário, ela não diferia da dos controles (Vuralli *et al.*, 2024). No campo terapêutico, os ensaios com probióticos foram desenhados para outras condições ou associaram o probiótico a outro suplemento (Rahmani *et al.*, 2020; Barbosa; Santos, 2026). Já o relato de intervenção alimentar disponível não acompanhou a

composição da microbiota (Silva; Santos, 2026). Continua em aberto, portanto, se as alterações intestinais descritas fazem parte do mecanismo da doença ou apenas a acompanham, e se modificá-las muda o curso das crises. A distinção tem peso prático, porque define o que se pode recomendar a pacientes que já recorrem a probióticos e dietas por conta própria.

A pergunta que orienta este artigo é a seguinte: as evidências clínicas disponíveis sustentam a participação da microbiota intestinal na fisiopatologia da enxaqueca, por meio da composição bacteriana, dos metabólitos microbianos e da integridade da barreira intestinal, e indicam que probióticos, simbióticos e intervenções alimentares reduzem a frequência e a intensidade das crises?

A justificativa tem um lado clínico e outro formativo. O lado clínico decorre da escassez de alternativas para a enxaqueca crônica refratária: uma via terapêutica nova precisa ser avaliada com cuidado antes de chegar ao consultório (Guerra *et al.*, 2024). O lado formativo decorre da presença crescente da microbiota na prática clínica. Profissionais de saúde ainda apresentam lacunas de conhecimento sobre ela e seus efeitos sistêmicos, e essas lacunas motivaram o desenvolvimento e a validação de material educativo voltado a eles (Oliveira, 2025). Há ainda o interesse nacional. Periódicos brasileiros publicam revisões (Sampaio *et al.*, 2026), relatos (Guerra *et al.*, 2024; Silva; Santos, 2026) e ensaios (Barbosa; Santos, 2026) sobre a enxaqueca, e grupos brasileiros estudam o eixo intestino-cérebro em outras condições (Zorzo, 2017). Cabe perguntar o que essa produção já oferece sobre a relação entre intestino e cefaleia.

O objetivo geral é avaliar se as evidências clínicas sustentam a participação da microbiota intestinal na fisiopatologia da enxaqueca e se probióticos, simbióticos e intervenções alimentares reduzem a frequência e a intensidade das crises, considerando a contribuição da produção científica brasileira sobre o tema. Os objetivos específicos são cinco. O primeiro é comparar as alterações de composição bacteriana descritas em pacientes com enxaqueca. O segundo é examinar o que se sabe sobre metabólitos microbianos na doença, como os derivados do triptofano e os ácidos graxos de cadeia curta. O terceiro é analisar os indícios de comprometimento da barreira intestinal. O quarto é confrontar os resultados de probióticos, simbióticos e intervenções alimentares sobre as crises. O quinto é caracterizar a contribuição dos estudos brasileiros para essa linha de investigação.

A contribuição do artigo é colocar lado a lado, organizados em quatro categorias, estudos que costumam ser lidos isoladamente: duas coortes clínicas com sequenciamento da microbiota, um ensaio pediátrico com probiótico, uma síntese de ensaios com vitamina D e probióticos, relatos clínicos e revisões nacionais. Esse confronto separa os achados que se repetem daqueles que dependem do desenho de cada estudo. Com isso, mostra onde estão os sinais mais firmes e onde a hipótese ainda se apoia sobretudo em plausibilidade biológica.

2 METODOLOGIA

Este trabalho é uma revisão integrativa de abordagem qualitativa. A escolha se explica pela natureza da evidência disponível, que reúne estudos observacionais com sequenciamento da microbiota, ensaios clínicos, revisões sistemáticas, relatos de caso e revisões narrativas. A revisão integrativa permite incluir desenhos diferentes numa mesma síntese, desde que cada um seja lido com o peso que o seu método comporta. A condução seguiu a pergunta formulada na introdução.

O material examinado forma três conjuntos. O primeiro reúne os estudos que tratam diretamente da enxaqueca: um estudo prospectivo e um estudo caso-controle que analisaram a microbiota fecal e marcadores de barreira e inflamação; um ensaio clínico com probiótico que incluiu crianças com enxaqueca abdominal; uma revisão sistemática de ensaios com vitamina D isolada ou associada a probióticos; revisões sobre o eixo intestino-cérebro na enxaqueca e na sua comorbidade com a síndrome do intestino irritável (SII); relatos de caso; e estudos clínicos brasileiros sobre a doença. O segundo conjunto reúne estudos sobre os mesmos mecanismos ou intervenções em outras condições, como transtornos mentais, obesidade, espondilite anquilosante, doenças neurodegenerativas, autismo e esforço físico. Esses estudos servem de termo de comparação em cada categoria, sobretudo onde a evidência em enxaqueca é escassa. O terceiro conjunto corresponde à produção publicada em periódicos e repositórios brasileiros, examinada à parte para responder ao último objetivo específico. O método previa a inclusão de metanálises, mas nenhuma metanálise sobre microbiota e enxaqueca esteve entre os trabalhos selecionados. A síntese mais próxima desse tipo de estudo é a revisão sistemática de ensaios com vitamina D.

O levantamento bibliográfico foi feito em novembro de 2026 em quatro bases: o Crossref; o Oasisbr e a Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD), ambos do Instituto Brasileiro de Informação em Ciência e Tecnologia (IBICT); e o Directory of Open Access Journals (DOAJ). O recorte abrangeu publicações de 2016 até 16 de outubro de 2026, data que também serviu de corte da coleta. O Oasisbr e a BDTD foram escolhidos para alcançar revistas, repositórios, teses e dissertações nacionais. O DOAJ e o Crossref foram escolhidos para captar a produção em periódicos, inclusive internacionais. Os descritores em português foram microbiota intestinal, enxaqueca, eixo intestino-cérebro, probióticos e crises de enxaqueca, e barreira intestinal e permeabilidade. Em inglês, foram gut microbiota migraine, migraine probiotics clinical trial e gut-brain axis migraine. Os termos foram usados isolados e em combinações, como microbiota intestinal enxaqueca Brasil, probióticos simbióticos enxaqueca crises, eixo intestino-cérebro enxaqueca, gut microbiota migraine Brazil e migraine gut microbiota negative results. Os termos Brasil e Brazil foram acrescentados para captar a produção nacional exigida pelo objetivo. A combinação com negative results procurou, de propósito,

estudos com resultados nulos ou contrários à hipótese, para que a síntese não registrasse apenas achados favoráveis.

Entraram na revisão os trabalhos publicados dentro do recorte temporal, com autoria identificada e resumo disponível, que tratassem da relação entre microbiota intestinal e enxaqueca. Também entraram os que tratassem de uma das quatro categorias de análise (composição bacteriana, metabólitos, barreira intestinal e intervenções sobre a microbiota) em condição próxima, desde que ajudassem a interpretar os achados em enxaqueca. Ficaram de fora os registros sem resumo aproveitável, as repetições da mesma obra, os trabalhos de outro assunto ou que apenas compartilhavam palavras com os descritores, os livros didáticos gerais e o material de curso. As consultas devolveram 450 registros distintos, já sem repetição por DOI ou título. Desses, 93 não tinham resumo e foram excluídos. Dos 357 restantes, 40 foram selecionados pela leitura de título e resumo, com a aplicação dos critérios de inclusão descritos no parágrafo anterior, isto é, tratar da relação entre microbiota intestinal e enxaqueca ou de uma das quatro categorias de análise em condição próxima, e por serem os mais próximos do objeto e dessas categorias. Os outros 317 não seguiram para a etapa de extração. Na leitura dos 40 selecionados, 15 trataram de outros assuntos e foram excluídos: aquicultura, medicina veterinária, entomologia, aleitamento materno, regulação e monitoramento de ensaios clínicos, acne, tireoide e envelhecimento muscular, além de trabalhos sobre microbiota em outras condições que não informavam nenhuma das quatro categorias. Os 25 trabalhos restantes compõem a síntese. Doze tratam da enxaqueca e 13 tratam dos mecanismos ou das intervenções em outras condições.

De cada trabalho foram extraídos o desenho, o país, a população, o tamanho da amostra, o método de análise da microbiota, os marcadores de barreira e de inflamação medidos, a intervenção, os desfechos sobre as crises e as limitações declaradas pelos autores. Os achados foram distribuídos nas quatro categorias temáticas e analisados por síntese narrativa comparativa. Em cada categoria, os resultados foram confrontados quanto a quatro aspectos: o sentido do efeito; a população, isto é, crianças ou adultos e enxaqueca episódica ou crônica; a existência de grupo controle; e o tipo de medida, direta ou inferida. Os resultados obtidos em outras condições serviram como termo de comparação e não como prova do que ocorre na enxaqueca. A produção brasileira foi examinada quanto ao tipo de estudo, à presença de dados primários e à relação com a microbiota.

A revisão não fez avaliação formal do risco de viés. Por isso, a força de cada achado é discutida a partir do desenho de cada estudo e das limitações declaradas pelos próprios autores. Também não houve combinação estatística dos resultados, porque os estudos diferem demais em população, método e desfecho.

3 O EIXO INTESTINO-CÉREBRO COMO HIPÓTESE PARA A ENXAQUECA

A hipótese intestinal da enxaqueca se apoia em vias biológicas bem descritas em outras doenças, mas que só em parte foram examinadas em pacientes com cefaleia. Separar o que já foi medido na enxaqueca do que foi transposto de outras condições é o primeiro passo para responder à pergunta deste artigo.

3.1 AS VIAS DE COMUNICAÇÃO PROPOSTAS

O eixo intestino-cérebro não é uma via única. Ele reúne rotas neurais, como o nervo vago e o sistema nervoso entérico, além de rotas imunes, endócrinas e metabólicas, pelas quais a microbiota e seus produtos chegam ao sistema nervoso central (Martins *et al.*, 2026). Revisões brasileiras sobre transtornos mentais atribuem à microbiota três funções principais: participar da produção de neurotransmissores e neuromoduladores, regular a resposta inflamatória e manter tanto a barreira intestinal quanto a barreira hematoencefálica (Araujo *et al.*, 2026). Na ansiedade e na depressão, a disbiose aparece ligada ao aumento de citocinas pró-inflamatórias, à maior permeabilidade intestinal e à ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, o sistema hormonal de resposta ao estresse (Martins *et al.*, 2026).

Na enxaqueca, a sequência proposta tem a mesma estrutura. O desequilíbrio do microbioma provocaria respostas inflamatórias sistêmicas e romperia a integridade da barreira intestinal. Surgiria assim o estado conhecido como intestino permeável, associado a um ambiente pró-inflamatório. Esse ambiente desencadearia crises por três caminhos: a liberação de citocinas, a ativação do sistema trigeminovascular e a modulação das vias cerebrais de processamento da dor (Levis *et al.*, 2024). Na mesma minirrevisão, a sinalização vagal, a secreção alterada de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) e a modulação de neurotransmissores aparecem como componentes centrais do eixo. A dieta entra como reguladora do sistema: alimentação rica em fibras favoreceria AGCC anti-inflamatórios, e uma dieta pobre favoreceria a neuroinflamação (Levis *et al.*, 2024).

Sampaio *et al.* (2026) detalham essa cadeia em linguagem molecular. Dietas ricas em ultraprocessados promoveriam disbiose, reduziriam a expressão das junções firmes, que são as proteínas que unem as células do epitélio, e esgotariam a camada protetora de muco. Endotoxinas bacterianas passariam então à circulação e ativariam os receptores do tipo Toll 4 (TLR-4), disparando a liberação de interleucina 6 (IL-6) e de fator de necrose tumoral alfa (TNF-α). Esses mediadores sensibilizariam os nociceptores trigeminais e baixariam o limiar das crises. A cadeia é coerente, mas foi montada com etapas descritas em estudos, populações e modelos diferentes. Nenhum dos estudos clínicos examinados aqui acompanhou todas as etapas nos mesmos pacientes.

O descompasso entre uma cadeia plausível e a demonstração clínica não é exclusivo da enxaqueca. Nas doenças neurodegenerativas, a microbiota participa de uma rede bidirecional que envolve metabolismo, imunidade e função neural, mas a passagem da associação microbiológica para a causalidade clínica permanece incompleta (Mantilla Arce, 2026). O paralelo não prova nada sobre a cefaleia. Serve, porém, como parâmetro de leitura: mesmo em campos com evidência mais volumosa, o eixo intestino-cérebro continua a funcionar sobretudo como hipótese organizadora.

3.2 A COMORBIDADE GASTROINTESTINAL COMO PISTA CLÍNICA

O indício clínico mais robusto da ligação entre intestino e enxaqueca é a coexistência das duas condições. Uma revisão sistemática com 18 artigos publicados de 2022 a 2026 encontrou prevalência de enxaqueca mais alta entre pessoas com SII do que na população geral. A mesma revisão identificou mecanismos compartilhados: alterações da microbiota, hipersensibilidade visceral, disfunção serotoninérgica, aumento da permeabilidade intestinal e ativação inflamatória sistêmica, somados à participação do sistema nervoso autônomo, da ansiedade e do estresse crônico (Oliveira *et al.*, 2026).

Os dados primários seguem a mesma direção. No estudo turco com mulheres com enxaqueca crônica e sobreuso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), havia sintomas de SII em 62,5% das pacientes (20 de 32) e em 31,3% das controles (5 de 16), diferença estatisticamente significativa (Vuralli *et al.*, 2024). A proporção entre as pacientes foi o dobro da observada entre as controles. Esse dado indica que, nessa população, o intestino está longe de ser um coadjuvante distante da cefaleia.

A comorbidade, porém, também é um problema de interpretação. A SII envolve ela própria alterações da microbiota e da permeabilidade (Oliveira *et al.*, 2026). Assim, parte das diferenças microbianas encontradas em pacientes com enxaqueca reflete, em alguma medida que os estudos ainda não isolaram, a presença do distúrbio intestinal associado. Essa sobreposição volta à discussão na seção 4, quando a composição bacteriana é comparada entre estudos.

O relato de caso apresentado na introdução mostra como essa pista aparece no consultório. A paciente tinha disfunção digestiva após a retirada da vesícula, elastase pancreática fecal de 350 mcg/g, no limite inferior da normalidade, e vitamina D de 18,9 ng/mL. As autoras interpretaram o quadro como uma combinação de insuficiência pancreática exócrina subclínica, disfunção biliar e disbiose que perpetuaria a enxaqueca (Silva; Santos, 2026). A resposta desse caso à intervenção nutricional é examinada na seção 6.3.

4 COMPOSIÇÃO BACTERIANA: SINAIS DE DISBIOSE SEM UMA ASSINATURA COMUM

As duas coortes clínicas com sequenciamento da microbiota concordam em que os pacientes com enxaqueca diferem dos controles. Discordam, porém, sobre a forma dessa diferença. Hoje, a composição bacteriana indica disbiose, mas não oferece um padrão reproduzível que possa ser chamado de assinatura da doença.

4.1 DIVERSIDADE E TÁXONS EM DUAS COORTES

O estudo italiano acompanhou, de 2021 a 2023, 98 crianças e adolescentes de 6 a 17 anos com enxaqueca, 64 meninas e 34 meninos, comparados a 98 controles pareados por idade, sexo e índice de massa corporal (Papetti *et al.*, 2024). A enxaqueca sem aura predominava, com 91 pacientes (92,9%). A microbiota fecal foi analisada por sequenciamento do gene 16S rRNA, técnica que identifica as bactérias presentes a partir de um trecho de DNA comum a todas elas. Os três índices de diversidade alfa, que medem a riqueza e a distribuição de espécies dentro de cada amostra, estavam aumentados nos pacientes. A diversidade beta, que compara a composição entre amostras, separou os grupos com $p = 0,001$. Os autores sintetizam o achado de forma direta: “Gut dysbiosis was linked to migraine in our pediatric cohort.” (Papetti *et al.*, 2024). Um modelo multivariado distinguiu pacientes e controles com área sob a curva de 0,969, valor próximo do máximo de 1.

O estudo turco partiu de outra população. Foram 32 mulheres com enxaqueca crônica e sobreuso de AINEs, com idade média de 41,4 anos, cerca de 20 anos de doença e média de 22,2 dias de cefaleia por mês, comparadas a 16 controles saudáveis (Vuralli *et al.*, 2024). A diversidade alfa foi semelhante entre os grupos, e a diversidade beta não diferiu ($p = 0,128$). As diferenças apareceram em táxons específicos. A classe Clostridia, a ordem Eubacteriales e o gênero Ruminococcus estavam menos abundantes nas pacientes, enquanto Desulfovibrio, Gemmiger e Dialister estavam mais abundantes. Os autores concluem que havia disbiose com viés para um estado inflamatório. A Tabela 1 reúne os dois estudos.

Tabela 1. Composição da microbiota e marcadores associados em dois estudos clínicos sobre enxaqueca

Característica	**Papetti et al. (2024)**	**Vuralli et al. (2024)**
País e população	Itália; 98 crianças e adolescentes de 6 a 17 anos com enxaqueca e 98 controles pareados	Turquia; 32 mulheres com enxaqueca crônica e sobreuso de AINEs e 16 controles saudáveis
Desenho	Prospectivo, com uma amostra fecal por participante	Transversal caso-controle
Análise da microbiota	Sequenciamento 16S rRNA (região V3-V4), com inferência funcional por PICRUSt2	Sequenciamento 16S rRNA em plataforma Oxford Nanopore
Diversidade alfa	Aumentada nos pacientes	Semelhante entre os grupos
Diversidade beta	Diferente entre os grupos (p = 0,001)	Sem diferença (p = 0,128)
Gêneros associados aos pacientes	Gemmiger, Phocaeicola, Roseburia, Escherichia, Rombustia	Desulfovibrio, Gemmiger, Dialister
Grupos associados aos controles	Eggerthella, Akkermansia, Collinsella, Faecalibacillus	Clostridia, Eubacteriales, Ruminococcus (menos abundantes nas pacientes)
Barreira e inflamação	Ocludina e IgA elevadas; LPS de 0,26 ± 0,17 ng/ml; sem controles para esses marcadores	LPS, HMGB1, HIF-1α e IL-6 maiores que nos controles
Associação com sintomas	IgA maior em pacientes com fonofobia	Desulfovibrio e Dialister correlacionados com ansiedade e gatilhos alimentares

Fonte: elaborado com base em Papetti *et al.* (2024) e Vuralli *et al.* (2024).

A tabela mostra uma convergência e várias divergências. A convergência está no gênero Gemmiger, associado aos pacientes nas duas coortes. Ele é o único gênero que aparece nos dois lados entre os que os autores destacaram. Com apenas dois estudos, contudo, não há como saber se essa coincidência reflete algo próprio da enxaqueca ou se é acidental. As divergências são mais numerosas. A diversidade aumentou nas crianças e ficou estável nas adultas, e os demais gêneros destacados não se repetem. As populações também diferem em idade, sexo, forma da doença, uso de medicação e plataforma de sequenciamento. Os próprios autores italianos atribuem as diferenças em relação a outros estudos pediátricos aos métodos de análise e à seleção de pacientes (Papetti *et al.*, 2024). A separação obtida na coorte italiana, por mais nítida que seja, ainda não se reproduziu na outra população examinada.

A disbiose, além disso, não é exclusiva da enxaqueca. Na espondilite anquilosante, um estudo sueco encontrou um perfil microbiano próprio. O índice de disbiose ficou igual ou acima de 3 em 86,7% dos pacientes e em 23,5% dos controles saudáveis, e a microbiota se associou à calprotectina fecal, um marcador de inflamação intestinal, mas não à atividade da doença articular (Klingberg *et al.*, 2019). Revisões nacionais descrevem associações semelhantes na depressão, na ansiedade, no transtorno bipolar, na esquizofrenia e no autismo (Araujo *et al.*, 2026). Um desvio da microbiota em relação ao padrão saudável, portanto, acompanha muitas doenças inflamatórias e neuropsiquiátricas. Sem especificidade, a disbiose descrita em pacientes com enxaqueca fica mais perto de um terreno comum a várias doenças do que de um traço da enxaqueca.

4.2 MEDICAÇÃO, DIETA E EMOÇÃO COMO FATORES DE CONFUSÃO

Três fatores dificultam ler as diferenças microbianas como efeito da enxaqueca: o analgésico, a dieta e o estado emocional. O primeiro é o mais evidente no estudo turco, porque todas as pacientes faziam uso excessivo de AINEs. No estudo sueco sobre espondilite, a calprotectina fecal foi maior entre usuários de AINEs do que entre não usuários, com medianas de 88 e 36 mg/kg ($p = 0,005$) (Klingberg *et al.*, 2019). O dado vem de outra doença, mas mostra que esses medicamentos alteram marcadores intestinais. No desenho caso-controle turco, não há como separar o efeito da enxaqueca do efeito do analgésico. Os próprios autores reconhecem que a inclusão exclusiva de pacientes com sobreuso de AINEs limita a generalização para outros pacientes e para outros analgésicos, como os triptanos (Vuralli *et al.*, 2024).

O segundo fator é a alimentação. Na mesma coorte, a abundância de Desulfovibrio se correlacionou com a manteiga de amendoim, e a de Dialister com carnes vermelhas e queijos envelhecidos, alimentos relatados como gatilhos das crises. O sentido da relação, porém, é ambíguo. A dieta molda a microbiota e, ao mesmo tempo, desencadeia crises, de modo que a bactéria pode ser apenas um marcador do que a paciente come. Os autores são explícitos quanto a esse limite: "The correlations revealed in our study do not imply a causal relationship, experimental studies are required to show causality." (Vuralli *et al.*, 2024).

O terceiro fator é emocional. Os escores de ansiedade e depressão da escala hospitalar HADS foram mais altos nas pacientes do que nas controles ($p < 0,0001$). Desulfovibrio e Dialister se correlacionaram com a ansiedade, e Moryella com a depressão (Vuralli *et al.*, 2024). Como a disbiose também aparece associada à ansiedade e à depressão por vias inflamatórias e hormonais (Martins *et al.*, 2026), as diferenças bacterianas desses estudos podem acompanhar o estado emocional tanto quanto a cefaleia. No estudo turco, nenhuma análise separou esses componentes.

O estudo italiano controlou parte desses fatores ao excluir crianças que usavam antibióticos ou probióticos e ao parear os controles por idade, sexo e índice de massa corporal (Papetti *et al.*, 2024). Ainda assim, trabalhou com uma única amostra fecal por participante, e os autores declaram que a relação causal não pode ser estabelecida. A leitura conjunta das duas coortes autoriza uma conclusão parcial. A disbiose é um sinal consistente na enxaqueca, mas a sua especificidade e a direção da relação permanecem abertas.

5 METABÓLITOS MICROBIANOS E INTEGRIDADE DA BARREIRA INTESTINAL

A barreira intestinal é o ponto em que as duas coortes mais se aproximam. Os metabólitos microbianos, ao contrário, continuam a ser sobretudo inferidos. Essa diferença de qualidade entre as duas categorias determina quanto cada uma pode sustentar a hipótese.

5.1 TRIPTOFANO, INDICAN E ÁCIDOS GRAXOS DE CADEIA CURTA

O triptofano é o metabólito mais citado na hipótese intestinal da enxaqueca, porque é o precursor da serotonina e pode ser metabolizado por bactérias intestinais. Vuralli *et al.* (2024) propõem que essa via ligaria alimentos ricos em triptofano aos gatilhos das crises. Na coorte italiana, 37 vias metabólicas apareceram aumentadas nos pacientes, entre elas as do metabolismo do triptofano e da fenilalanina (Papetti *et al.*, 2024). Os autores sugerem que a via indólica, dominada pela microbiota, estaria desviada das vias da serotonina e da cinurenina.

Esse achado tem uma limitação que os próprios autores declaram. As vias foram inferidas pelo PICRUSt2, ferramenta que estima as funções metabólicas de uma comunidade a partir das bactérias identificadas no sequenciamento, e não por dosagem dos metabólitos. Os autores não mediram o triptofano nem seus derivados e indicam que a hipótese precisaria ser confirmada com essas medidas no plasma (Papetti *et al.*, 2024). A medida direta disponível foi o indican urinário, usado para identificar disbiose metabólica. A média nos pacientes foi de 136,71 ± 50,83 mg/L, diante de uma faixa de 10 a 25 mg/L citada como normal. A comparação, porém, foi feita com valores de referência da literatura, porque o estudo não dosou indican nos controles.

Outras hipóteses metabólicas seguem no mesmo estágio. Desulfovibrio, bactéria redutora de sulfato, produz sulfeto de hidrogênio, e os sulfitos da dieta provocam cefaleia pela liberação de histamina. Por isso, Vuralli *et al.* (2024) sugerem uma conexão entre esse gênero e os gatilhos alimentares. Nenhum dos dois compostos, contudo, foi dosado no estudo.

Os AGCC formam o terceiro grupo de metabólitos. Eles são produzidos por bactérias intestinais, participam da integridade da barreira e têm efeito anti-inflamatório, e a disbiose reduziria sua produção (Vuralli *et al.*, 2024; Levis *et al.*, 2024). Os dados de composição, porém, não apontam numa só direção. Na coorte italiana, Roseburia, produtora de butirato, estava associada aos pacientes, ao passo que Akkermansia, produtora de propionato e capaz de aumentar a expressão do transportador de serotonina, estava associada aos controles (Papetti *et al.*, 2024). Uma produtora de AGCC aparece do lado dos doentes e outra do lado dos saudáveis. Com isso, não é possível afirmar que pacientes com enxaqueca tenham menos produtoras desses ácidos. Na doença de Parkinson, a redução de

microrganismos produtores de AGCC aparece de modo relativamente reproduzível entre estudos (Mantilla Arce, 2026). Na enxaqueca, um padrão desse tipo ainda não se formou.

A dosagem direta de AGCC é factível. Uma tese brasileira mediu a produção desses ácidos e de amônia num simulador do ecossistema microbiano humano, modelo laboratorial que reproduz o intestino, alimentado com microbiota de crianças com autismo (Duque, 2021). Nenhum dos estudos clínicos em enxaqueca examinados aqui dosou AGCC nas fezes ou no plasma. A categoria dos metabólitos é, por isso, a mais fraca da hipótese. As vias propostas são plausíveis, mas a evidência em pacientes vem de inferência funcional, de um marcador urinário sem grupo controle e de correlações com a dieta.

5.2 PERMEABILIDADE, ENDOTOXINA E INFLAMAÇÃO

A permeabilidade intestinal é o elo mais medido da cadeia. Seu marcador principal é o lipopolissacarídeo (LPS), endotoxina bacteriana que alcança a circulação quando a barreira falha. Na obesidade, o aumento da permeabilidade e a endotoxemia mediada pelo LPS figuram entre os mecanismos pelos quais a microbiota contribui para a doença (Oliveira; Hammes, 2016). A enxaqueca herda esse modelo.

No estudo turco, LPS, HMGB1 (proteína de alto grupo de mobilidade box 1), HIF-1α (fator induzível por hipóxia 1 alfa) e IL-6 estavam significativamente mais altos nas pacientes do que nas controles (Vuralli *et al.*, 2024). Algumas bactérias se correlacionaram com esses marcadores, como Melghirimyces com HMGB1 e com IL-6, e Ruminococcus com IL-6. Para os autores, a sequência seria esta: a disbiose aumenta a permeabilidade, o LPS passa para a circulação e desencadeia inflamação sistêmica, e moléculas nociceptivas como HMGB1 e IL-6 são liberadas. Dos estudos examinados, esse é o único que comparou marcadores séricos de endotoxemia e inflamação entre pacientes com enxaqueca e controles saudáveis.

A coorte pediátrica mostra um quadro diferente. A ocludina, proteína das junções firmes cuja presença no plasma indica permeabilidade aumentada, teve média de 4,87 ± 4,21 ng/ml, acima da faixa de 0,5 a 1,7 ng/ml citada pelos autores. O LPS teve média de 0,26 ± 0,17 ng/ml, pouco acima do limite de 0,2 ng/ml relatado na literatura, e não houve sinal de inflamação sistêmica (Papetti *et al.*, 2024). Os autores interpretam assim a combinação: “Despite this, all patients had high levels of occludin, which suggests that permeability increases prior to intestinal inflammation.” (Papetti *et al.*, 2024). A correlação entre LPS e ocludina, porém, foi inversa (rho = -0,560). Se a barreira mais permeável deixasse passar mais endotoxina, seria de esperar uma correlação positiva. O sinal negativo sugere que

os dois marcadores captam momentos ou processos diferentes. Essa é uma leitura deste artigo, que os autores não testaram.

Postos lado a lado, os dois estudos permitem uma interpretação, que deve ser lida como hipótese deste artigo e não como achado de nenhum deles. Nas crianças, a permeabilidade apareceria alterada antes de haver inflamação sistêmica evidente. Nas adultas com doença crônica e uso prolongado de analgésicos, a endotoxemia e a inflamação já estariam presentes. A diferença seria compatível com uma progressão, como sugerem Papetti *et al.* (2024) ao propor que a permeabilidade precede a inflamação. É igualmente compatível, no entanto, com efeitos da idade, da cronicidade e dos AINEs, que os desenhos não separam. A ressalva da coorte italiana também pesa: sem controles para ocludina, LPS, IgA e indican, a elevação desses marcadores foi definida por comparação com faixas de referência externas (Papetti *et al.*, 2024).

A barreira intestinal responde a intervenções nutricionais, o que lhe dá interesse terapêutico. Em três ensaios clínicos randomizados com 25 pessoas submetidas a esforço físico, a suplementação de glutamina reduziu a razão urinária lactulose/ramnose, um marcador de permeabilidade, em relação ao placebo, embora sem diferença nos sintomas gastrointestinais (Higashi *et al.*, 2020). Num estudo transversal com 150 adultos jovens, o LPS tendeu a aumentar à medida que a concentração de vitamina D caía (Luthold, 2017). Nenhum desses trabalhos incluiu pacientes com enxaqueca. Mostram apenas que os marcadores da barreira se movem com nutrientes, o que torna a barreira um alvo testável, e não um alvo já validado na doença.

6 PROBIÓTICOS, SIMBIÓTICOS E INTERVENÇÕES ALIMENTARES

A evidência terapêutica é a camada mais fina da hipótese. Há ensaios clínicos, mas poucos em enxaqueca, e nenhum dos examinados mediu a microbiota ao mesmo tempo que as crises. Por isso, os resultados que existem sustentam sinais clínicos, mas não demonstram que a melhora passe pela modulação intestinal.

Convém fixar os termos. Probióticos são microrganismos vivos que favorecem o equilíbrio da microbiota; precisam sobreviver à acidez do estômago e à bile e aderir à mucosa intestinal. Prebióticos são fibras solúveis e fermentáveis, não digeríveis, que estimulam o crescimento de bactérias desejáveis no cólon. Simbióticos combinam os dois, com efeitos que podem se somar ou se potencializar (Pereira; Lusne; Macfadem, 2019).

6.1 PROBIÓTICOS: EFEITO CLARO NA DOR ABDOMINAL, SINAL FRACO NA ENXAQUECA

O ensaio de maior porte com probiótico entre os examinados não foi desenhado para a enxaqueca, mas incluiu crianças com enxaqueca abdominal. Foi um ensaio randomizado e duplo-cego, conduzido em Teerã de 2017 a 2018 com crianças de 6 a 16 anos com dor abdominal recorrente classificada pelos critérios de Roma III. Das 198 crianças recrutadas, 125 foram analisadas: 65 receberam Lactobacillus reuteri em comprimido mastigável, duas vezes ao dia por quatro semanas, e 60 receberam placebo (Rahmani *et al.*, 2020). O sucesso, definido como ausência de dor, ocorreu em 32 crianças do grupo probiótico (49%) e em 8 do grupo placebo (13%), diferença significativa ($P < 0,001$). Os autores resumem: "Lactobacillus reuteri probiotics was significantly effective for the treatment of recurrent abdominal pain in our study." (Rahmani *et al.*, 2020).

O resultado mudou quando os subgrupos foram separados. Na dispepsia funcional, 11 crianças do grupo probiótico (68%) responderam, contra nenhuma do placebo. Na SII, seis crianças (40%) tiveram sucesso, também contra nenhuma do placebo. Na enxaqueca abdominal, com apenas nove crianças, seis no grupo probiótico e três no placebo, houve sucesso em duas crianças tratadas e em nenhuma do placebo, diferença sem significância ($P = 0,5$) (Rahmani *et al.*, 2020). Os autores atribuem a ausência de efeito ao tamanho reduzido do subgrupo. O resultado nulo, portanto, não refuta a hipótese, mas também não a apoia. A única evidência controlada com probiótico isolado numa forma de enxaqueca, entre as examinadas, é um subgrupo pequeno demais para responder à pergunta.

O segundo conjunto de dados vem de uma revisão sistemática de ensaios com vitamina D em adultos com enxaqueca. A revisão incluiu quatro ensaios clínicos randomizados distintos, somando 194 participantes, e uma análise posterior de um deles (Barbosa; Santos, 2026). Num dos ensaios, a associação de vitamina D e probióticos superou o placebo na redução da frequência ($p = 0,031$) e da intensidade das crises ($p = 0,017$), sem efeito na duração. O problema de atribuição é evidente, porque a vitamina D sozinha também funcionou. Na dose de 4.000 UI por dia durante 24 semanas, reduziu os dias de enxaqueca por mês em relação ao placebo ($p < 0,001$). Na dose de 2.000 UI por dia durante 12 semanas, superou o placebo em frequência, duração e intensidade e reduziu a enzima óxido nítrico sintase induzível ($p = 0,001$). Na análise posterior desse ensaio, o grupo tratado teve valores menores, entre as crises, de peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), um neuropeptídeo central na dor da enxaqueca ($p = 0,02$) (Barbosa; Santos, 2026).

As autoras da revisão observam que os desenhos disponíveis não permitem concluir que a combinação supere a vitamina D isolada, porque nenhum ensaio comparou diretamente os dois braços. Elas registram também risco de viés no cegamento e no sigilo da alocação (Barbosa; Santos, 2026). Há mais uma camada de dificuldade. Luthold (2017) encontrou associações entre a vitamina D e a

abundância de gêneros bacterianos e propõe que parte da ação imunomoduladora dessa vitamina passe pela microbiota. Se for assim, mesmo o efeito da vitamina D isolada teria um componente intestinal, e o desenho dos ensaios não permite separar as contribuições.

A Tabela 2 organiza as intervenções examinadas, incluindo as que atuam na barreira ou no eixo intestino-cérebro fora da enxaqueca, para que fique visível onde a evidência foi produzida.

Tabela 2. Intervenções sobre a microbiota, a barreira intestinal ou a alimentação e seus desfechos

Estudo	Desenho e população	Intervenção	Desfecho	Resultado
Rahmani et al. (2020)	Ensaio duplo-cego; 125 crianças com dor abdominal recorrente, 9 delas com enxaqueca abdominal	Lactobacillus reuteri, duas vezes ao dia, por 4 semanas	Ausência de dor	Geral: 49% contra 13% (P < 0,001); enxaqueca abdominal: sem diferença (P = 0,5)
Barbosa e Santos (2026)	Revisão sistemática de 4 ensaios (n = 194) em adultos com enxaqueca	Vitamina D isolada ou associada a probióticos ou sinvastatina	Frequência, intensidade e duração das crises	Vitamina D com probióticos superior ao placebo em frequência (p = 0,031) e intensidade (p = 0,017), sem efeito na duração
Silva e Santos (2026)	Relato de caso; mulher de 23 anos com enxaqueca crônica e queixas digestivas	Intervenção nutricional integrada por 3 meses, sem ajuste de medicação	Frequência das crises e hábito intestinal	De uma crise por semana para nenhuma em 3 meses; normalização do hábito intestinal
Torres et al. (2024)	Revisão integrativa de 4 estudos em SII pelo critério Roma IV	Dieta low FODMAP	Sintomas gastrointestinais, ansiedade, depressão e qualidade de vida	Superior na redução dos sintomas e na qualidade de vida; enxaqueca não avaliada
Higashi et al. (2020)	Revisão de 3 ensaios randomizados com 25 pessoas em esforço físico	Glutamina contra placebo	Permeabilidade intestinal	Redução da razão lactulose/ramnose; sem diferença nos sintomas gastrointestinais; enxaqueca não avaliada

Fonte: elaborado com base em Rahmani *et al.* (2020), Barbosa e Santos (2026), Silva e Santos (2026), Torres *et al.* (2024) e Higashi *et al.* (2020).

A tabela mostra uma assimetria. Os desfechos sobre as crises aparecem apenas em ensaios com vitamina D e num relato de caso. Os desfechos ligados ao intestino, por sua vez, aparecem em populações sem enxaqueca. O mesmo padrão surge em outras doenças neurológicas. Na doença de Parkinson, os ensaios com probióticos mostram benefício mais consistente sobre os sintomas gastrointestinais do que sobre a progressão neurológica (Mantilla Arce, 2026). Na obesidade, prebióticos e probióticos deram bons resultados em animais, mas os dados em humanos seguem controversos (Nunes; Porawski, 2017). O ensaio pediátrico iraniano se encaixa no mesmo desenho: efeito nítido na dor abdominal funcional e ausência de efeito demonstrável na expressão enxaquecosa.

6.2 SIMBIÓTICOS E PREBIÓTICOS: PLAUSIBILIDADE SEM ENSAIO NA ENXAQUECA

Nenhum ensaio com simbióticos em pacientes com enxaqueca esteve entre os estudos examinados. O argumento a favor dessa via é, por enquanto, de plausibilidade, e ele vem de modelos laboratoriais. No simulador do ecossistema microbiano humano, a combinação de Limosilactobacillus reuteri e Bifidobacterium longum com galacto-oligossacarídeos (GOS) mostrou alta resistência às condições gastrointestinais simuladas, o que sugere um efeito protetor do prebiótico sobre as cepas. Os tratamentos prebiótico e simbiótico aumentaram a produção de AGCC e reduziram a de amônia (Duque, 2021). O resultado dialoga diretamente com a seção 5.1: o simbiótico atua justamente sobre o metabólito que a hipótese da enxaqueca considera protetor, mas que nenhum estudo clínico dosou em pacientes.

O mesmo trabalho traz uma lição de método. Num modelo animal de autismo, o GOS melhorou o comportamento social sem modificar a composição da microbiota (Duque, 2021). Uma intervenção, portanto, pode produzir efeito clínico sem alterar a microbiota medida pelo sequenciamento, talvez por mudar sua atividade metabólica, e não sua composição. Isso reforça uma ideia já sugerida pela análise dos metabólitos: ensaios futuros em enxaqueca que meçam apenas quais bactérias estão presentes não serão suficientes para ligar a melhora à modulação intestinal.

6.3 INTERVENÇÕES ALIMENTARES E NUTRIENTES

O relato de caso brasileiro é o exemplo mais detalhado de intervenção alimentar em enxaqueca entre os examinados. A paciente de 23 anos recebeu, durante três meses, uma intervenção nutricional integrada: reeducação comportamental, eliminação de laticínios ocultos, suplementação de vitaminas e minerais, enzimas digestivas para compensar a insuficiência pancreática subclínica e nutrientes de suporte à mucosa (Silva; Santos, 2026). Antes, ela tinha uma crise por semana; nos três meses seguintes, nenhuma. O hábito intestinal se normalizou, o desconforto abdominal desapareceu e a cultura de controle não mostrou crescimento de fungos. A melhora ocorreu sem ajuste de medicação, e as autoras concluem que a disfunção gastrointestinal perpetuava as crises pelo eixo intestino-cérebro.

O caso tem valor clínico real, porque mostra o ganho de investigar o intestino de forma estruturada em pacientes com enxaqueca e queixas abdominais. Sua leitura causal, no entanto, tem alcance restrito. Foram vários componentes aplicados ao mesmo tempo num único paciente, sem grupo de comparação. A avaliação intestinal se baseou no exame funcional das fezes e em cultura, sem sequenciamento da microbiota (Silva; Santos, 2026). Não há como saber qual componente produziu o efeito, nem se a microbiota mudou.

A revisão de Sampaio *et al.* (2026) estende essa lógica a um princípio geral: restaurar a simbiose intestinal com dieta baseada em alimentos naturais e sem aditivos sintéticos seria estratégia terapêutica fundamental. A recomendação é coerente com o modelo inflamatório descrito na seção 3.1. Nos estudos examinados, porém, ela ainda não foi testada em ensaio com pacientes com enxaqueca.

A comorbidade com a SII oferece um caminho indireto. Numa revisão integrativa de quatro estudos com pacientes com SII diagnosticada pelo critério Roma IV, a dieta low FODMAP, que restringe oligossacarídeos, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis fermentáveis, teve bom desempenho: "A dieta low FODMAP foi observada como sendo superior na redução dos sintomas gastrointestinais e psicológicos e na melhoria da qualidade de vida." (Torres *et al.*, 2024). Os autores lembram que a adesão e a aceitabilidade condicionam a aplicação clínica. Como a SII acompanha a enxaqueca em proporção elevada, conforme a seção 3.2, essa dieta é candidata natural a ser testada em pacientes com as duas condições.

Há, no entanto, uma tensão entre as propostas alimentares. A dieta low FODMAP reduz carboidratos fermentáveis, enquanto a hipótese dos AGCC recomenda dietas ricas em fibras justamente para aumentar a fermentação bacteriana (Levis *et al.*, 2024). As duas recomendações apontam em sentidos opostos quanto ao substrato oferecido à microbiota. Na leitura deste artigo, essa tensão mostra que o efeito de cada dieta sobre a enxaqueca precisa ser testado, e não presumido a partir de um modelo geral de saúde intestinal.

7 A PRODUÇÃO CIENTÍFICA BRASILEIRA SOBRE MICROBIOTA E ENXAQUECA

A produção brasileira contribui para o tema com sínteses, observação clínica e capacidade instalada de pesquisa. Entre os estudos examinados, porém, nenhum mediu a microbiota de pacientes brasileiros com enxaqueca ou testou probióticos ou simbióticos nessa população. Para efeito desta análise, considera-se brasileira a produção publicada em periódicos ou repositórios nacionais.

As revisões nacionais formam o núcleo dessa contribuição. O eixo intestino-cérebro reúne mecanismos pelos quais a microbiota pode participar da enxaqueca, e o microbioma constitui um alvo terapêutico adjuvante (Levis *et al.*, 2024). Alterações da microbiota e da permeabilidade intestinal sustentam uma via inflamatória que se estende à neuroinflamação, o que fundamenta a intervenção alimentar no manejo da doença (Sampaio *et al.*, 2026). A revisão sistemática de Oliveira *et al.* (2026) consolida a comorbidade entre SII e enxaqueca, e a de Barbosa e Santos (2026) reúne os ensaios com vitamina D, incluindo o que associou probióticos. O relato de Silva e Santos (2026) acrescenta observação clínica detalhada. Esse conjunto já cumpre um papel importante: torna a hipótese intestinal acessível à clínica brasileira e aponta onde estão os ensaios.

Os estudos clínicos nacionais sobre a enxaqueca citados aqui tratam de outras dimensões da doença. Um ensaio clínico randomizado com 40 adultos com enxaqueca crônica testou dez sessões de terapia manual em 12 semanas, associadas ao tratamento farmacológico, e obteve melhora no escore do Headache Impact Test (HIT-6), que mede o impacto da cefaleia (p = 0,014) (Souza *et al.*, 2025). Um estudo transversal com 102 mulheres encontrou cervicalgia em 81% das pacientes com enxaqueca crônica, contra 25% das controles (Tolentino *et al.*, 2021). Entre universitários baianos com enxaqueca, 54,2% relataram histórico familiar da doença (Silva *et al.*, 2021). Um relato de caso descreveu o manejo do estado enxaquecoso refratário com bloqueio de nervos cranianos e profilaxia com venlafaxina (Guerra *et al.*, 2024). A Tabela 3 situa esses trabalhos em relação ao tema.

Tabela 3. Trabalhos brasileiros sobre enxaqueca e sua relação com a microbiota intestinal

Trabalho	**Tipo de estudo**	**Objeto**	**Relação com microbiota e enxaqueca**
Levis et al. (2024)	Minirrevisão	Eixo intestino-cérebro e enxaqueca	Mecanismos propostos; microbioma como alvo adjuvante
Sampaio et al. (2026)	Revisão integrativa	Microbiota, permeabilidade e neuroinflamação	Defende a via inflamatória intestinal e a intervenção alimentar
Oliveira et al. (2026)	Revisão sistemática com 18 artigos	SII e enxaqueca	Comorbidade com mecanismos compartilhados pelo eixo
Barbosa e Santos (2026)	Revisão sistemática de 4 ensaios	Vitamina D na profilaxia	Inclui um ensaio com vitamina D associada a probióticos
Silva e Santos (2026)	Relato de caso	Intervenção nutricional integrada	Melhora sem ajuste de medicação; microbiota não sequenciada
Souza et al. (2025)	Ensaio clínico randomizado com 40 adultos	Terapia manual na enxaqueca crônica	Não avalia microbiota
Tolentino et al. (2021)	Transversal com 102 mulheres	Cervicalgia e enxaqueca	Não avalia microbiota
Silva et al. (2021)	Transversal com 83 universitários	Enxaqueca e histórico familiar	Não avalia microbiota
Guerra et al. (2024)	Relato de caso	Estado enxaquecoso refratário	Não avalia microbiota

Fonte: elaborado com base em Levis *et al.* (2024), Sampaio *et al.* (2026), Oliveira *et al.* (2026), Barbosa e Santos (2026), Silva e Santos (2026), Souza *et al.* (2025), Tolentino *et al.* (2021), Silva *et al.* (2021) e Guerra *et al.* (2024).

A tabela mostra que os dados primários brasileiros sobre a enxaqueca e os estudos brasileiros sobre a microbiota ainda não se encontraram. Ao mesmo tempo, a pesquisa nacional sobre o eixo intestino-cérebro em outras condições já domina as ferramentas que faltam aos estudos de enxaqueca. Uma tese da Universidade de São Paulo sequenciou a região V4 do gene 16S rRNA em 150 adultos e associou a microbiota a marcadores inflamatórios e ao LPS (Luthold, 2017). Uma tese da Universidade Estadual Paulista dosou AGCC e amônia em modelo de ecossistema microbiano e testou simbióticos (Duque, 2021). Revisões nacionais examinaram a glutamina na permeabilidade (Higashi *et al.*, 2020), a dieta low FODMAP na SII (Torres *et al.*, 2024) e a neuroinflamação nos transtornos de humor

(Martins *et al.*, 2026). Como leitura deste artigo, e não como achado das fontes, a junção dessas competências com a infraestrutura clínica descrita na Tabela 3 tornaria viável um estudo nacional que medisse, nos mesmos pacientes, microbiota, metabólitos, barreira e crises.

8 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A primeira parte da pergunta recebe resposta parcial. As evidências clínicas sustentam a associação entre microbiota intestinal e enxaqueca, mas não a sua participação causal na fisiopatologia. As duas coortes com sequenciamento encontraram microbiota diferente da dos controles e marcadores alterados de barreira ou de inflamação (Papetti *et al.*, 2024; Vuralli *et al.*, 2024). A comorbidade com a SII aparece de forma consistente (Oliveira *et al.*, 2026). Nenhum desses dados, porém, estabelece que a alteração intestinal venha antes da doença ou contribua para ela, e os próprios autores das coortes declaram esse limite.

As quatro categorias de análise não têm o mesmo peso. A barreira intestinal reúne os sinais mais convergentes: endotoxemia e inflamação nas adultas, ocludina elevada nas crianças. Mesmo esses sinais, contudo, carregam ressalvas já discutidas na seção 5.2, como a falta de controles para os marcadores pediátricos e o uso de AINEs pelas adultas. A composição bacteriana mostra disbiose sem um padrão reproduzível, e a única coincidência de gênero entre as coortes, Gemmiger, pode ser acidental. Os metabólitos permanecem no plano das vias inferidas e das correlações com a dieta, sem dosagem de triptofano ou de AGCC em pacientes. As intervenções, examinadas a seguir, formam a categoria com menos dados diretos.

Uma fonte próxima vai além do que esses dados permitem. Sampaio *et al.* (2026) concluem que a microbiota atua como reguladora da homeostase neurológica e que sua ruptura constitui um substrato fisiopatológico significativo da cronificação. Afirmam também que a alta prevalência de comorbidades digestivas reforça a origem intestinal da neuroinflamação. A revisão organiza bem o modelo, e a recomendação alimentar que dela decorre é razoável. Os estudos primários examinados aqui, porém, sustentam associação, e não origem. A conclusão de Sampaio *et al.* (2026) é uma das leituras possíveis da evidência, a mais favorável à hipótese. Os autores dos estudos clínicos adotam uma leitura mais cautelosa e insistem em que as correlações não implicam causalidade (Vuralli *et al.*, 2024).

Os resultados nulos também precisam entrar no balanço. A diversidade microbiana não diferiu entre adultas com enxaqueca crônica e controles (Vuralli *et al.*, 2024). O probiótico não teve efeito demonstrável no subgrupo de enxaqueca abdominal (Rahmani *et al.*, 2020). Ambos vêm de amostras pequenas, com 48 mulheres no primeiro caso e nove crianças no segundo, e por isso não refutam a

hipótese. Ainda assim, impedem que ela seja apresentada como confirmada e mostram que os achados positivos não se repetem em todos os desenhos.

A segunda parte da pergunta, sobre o efeito terapêutico, também recebe resposta parcial e mais restrita. Probióticos reduziram a frequência e a intensidade das crises apenas quando associados à vitamina D, que sozinha já tem efeito, sem braço comparativo que isole a contribuição de cada componente (Barbosa; Santos, 2026). Nenhum ensaio com simbióticos em enxaqueca foi identificado, e a evidência a favor deles vem de modelo laboratorial (Duque, 2021). A intervenção alimentar teve resultado clínico expressivo num relato de caso, mas com vários componentes simultâneos e sem medida da microbiota (Silva; Santos, 2026). Os dados indicam sinais terapêuticos que merecem ensaio, mas não demonstram que a modulação intestinal reduza as crises.

A contribuição brasileira é mais forte na síntese do que nos dados primários sobre o eixo. As revisões nacionais sintetizam os estudos internacionais examinados. Os estudos primários brasileiros sobre enxaqueca, por sua vez, tratam de terapia manual, cervicalgia, histórico familiar e manejo de casos refratários, sem medir a microbiota (Tabela 3). Essa é uma constatação sobre o estado atual, e não um juízo sobre a qualidade desses estudos, que respondem às perguntas para as quais foram desenhados.

A primeira consequência é clínica. A frequência das queixas digestivas em pacientes com enxaqueca e o caso documentado de melhora após correção da disfunção gastrointestinal justificam investigar o intestino de forma estruturada quando há sintomas abdominais (Silva; Santos, 2026; Vuralli *et al.*, 2024). Com a evidência atual, porém, probióticos e simbióticos não se sustentam como tratamento da enxaqueca fora de protocolos de pesquisa. Eles têm indicação própria apenas para os distúrbios funcionais gastrointestinais em que mostraram efeito (Rahmani *et al.*, 2020). A segunda consequência é metodológica. Os próximos ensaios precisam medir, nos mesmos pacientes e ao longo do tempo, a composição da microbiota, os metabólitos, os marcadores de barreira e as crises, com cepas e doses definidas e controle do uso de analgésicos, da dieta, da SII e da ansiedade, que as seções 4.2 e 5.2 identificaram como fatores de confusão. Sem essa medida simultânea, uma melhora clínica continuará sem explicação mecanística, como no ensaio com vitamina D e probióticos. A terceira consequência é para a pesquisa nacional. O Brasil já reúne grupos que fazem ensaios em enxaqueca e grupos que sequenciam a microbiota e dosam metabólitos. A aproximação entre eles, somada à formação dos profissionais de saúde sobre a microbiota (Oliveira, 2025), permitiria ao país produzir evidência própria, em vez de apenas sintetizar a de outros países.

9 CONCLUSÃO

A microbiota intestinal pode estar relacionada à fisiopatologia da enxaqueca, por meio de alterações na composição bacteriana, na produção de metabólitos e na integridade da barreira intestinal. Entretanto, os resultados dos estudos observacionais são heterogêneos e não permitem estabelecer uma relação causal. Embora alterações nos ácidos graxos de cadeia curta, no metabolismo do triptofano e nos marcadores de permeabilidade e de endotoxemia, como a ocludina e o lipopolissacarídeo, mereçam investigação, ainda não há um padrão consistente que esclareça sua participação na doença.

Alguns ensaios identificaram benefícios com o uso de probióticos, mas os resultados não foram uniformes. O efeito apareceu na dor abdominal funcional infantil e na associação de probióticos com vitamina D, mas não no pequeno subgrupo de enxaqueca abdominal. Essa divergência também apareceu na síntese sistemática disponível, cujos ensaios produziram resultados distintos para a frequência, a intensidade e a duração das crises, conforme o protocolo. Nenhum ensaio com simbióticos em pacientes com enxaqueca foi identificado. As intervenções alimentares demonstraram resultados promissores, porém limitações metodológicas, como a ausência de grupos de comparação e de avaliações diretas da microbiota, dificultam atribuir os benefícios à modulação intestinal. A revisão também identificou participação limitada da produção científica brasileira, sem ensaios clínicos nacionais que avaliassem diretamente essa relação.

A heterogeneidade dos métodos, das populações, das intervenções e dos desfechos, associada à ausência de avaliação formal do risco de viés, limita a interpretação dos resultados. Parte dos estudos foi consultada pelo resumo, e a busca não incluiu PubMed, Europe PMC e SciELO, de modo que ensaios e metanálises indexados apenas nessas bases ficaram fora da síntese. O método também não alcança a sequência temporal entre alteração intestinal e crise, porque os estudos examinados coletaram uma única amostra por participante ou não mediram a microbiota durante a intervenção. Os achados de outras condições serviram de comparação e não devem ser generalizados para a enxaqueca.

Dessa forma, a microbiota intestinal constitui uma linha relevante de investigação, mas sua participação na enxaqueca e seu potencial terapêutico ainda precisam ser esclarecidos. Estudos futuros devem priorizar amostras maiores, cepas e doses bem definidas, métodos padronizados e acompanhamento simultâneo dos desfechos clínicos e das alterações microbianas, além de ampliar a pesquisa brasileira sobre o tema. Embora as evidências atuais não sustentem a adoção de terapias direcionadas à microbiota como tratamento estabelecido, reforçam a importância de investigar a interação entre o intestino e o sistema nervoso na enxaqueca.

Este artigo contribui ao mostrar, pela comparação das quatro categorias, que os sinais mais consistentes da hipótese intestinal estão na barreira e na comorbidade gastrointestinal, e não numa composição bacteriana comum, e que há grupos brasileiros que sequenciam a microbiota e dosam metabólitos em outras condições, o que torna plausível um estudo nacional em enxaqueca.

REFERÊNCIAS

ARAUJO, Julianne Rocha de; ALVES, Samya Maria Andrade; SANTOS, Fernando Alferes; LUCENA, Gardênia Lustosa de. Eixo intestino-cérebro: revisão integrativa dos mecanismos microbiota-intestino-cérebro e suas implicações clínicas em transtornos mentais. Cadernos de InterPesquisas, v. 4, e275, 2026. DOI: 10.23900/ci.v4.275. Disponível em: https://doi.org/10.23900/ci.v4.275. Acesso em: 16 out. 2026.

BARBOSA, Sthefany dos Santos; SANTOS, Jessiane Silva. Effect of vitamin D supplementation on migraine prophylaxis in adults: a systematic review of randomized clinical trials. Headache Medicine, v. 17, supplement, 2026. Disponível em: https://headachemedicine.com.br/hm/article/view/1561. Acesso em: 16 out. 2026.

DUQUE, Ana Luiza Rocha Faria. Efeito de psicobióticos no transtorno do espectro autista. 2021. Tese ou dissertação (Universidade Estadual Paulista, UNESP). Disponível em: http://hdl.handle.net/11449/214898. Acesso em: 16 out. 2026.

GUERRA, Denise Krishna Holanda *et al.* Status enxaquecoso em paciente com enxaqueca crônica: estratégias de manejo e profilaxia. Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences, v. 6, n. 3, p. 1505-1516, 2024. DOI: 10.36557/2674-8169.2024v6n3p1505-1516. Disponível em: https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n3p1505-1516. Acesso em: 16 out. 2026.

HIGASHI, Leonardo *et al.* Suplementação de glutamina na permeabilidade intestinal relacionada com a atividade física. RBNE - Brazilian Journal of Sports Nutrition, v. 14, n. 84, p. 1-14, 2020. Disponível em: https://www.rbne.com.br/index.php/rbne/article/view/1576. Acesso em: 16 out. 2026.

KLINGBERG, Eva *et al.* A distinct gut microbiota composition in patients with ankylosing spondylitis is associated with increased levels of fecal calprotectin. Arthritis Research & Therapy, v. 21, n. 1, p. 1-12, 2019. DOI: 10.1186/s13075-019-2018-4. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s13075-019-2018-4. Acesso em: 16 out. 2026.

LEVIS, Aline Andretta *et al.* The relationship between the gut-brain axis and migraine. Headache Medicine, v. 15, n. 3, p. 119-122, 2024. DOI: 10.48208/headachemed.2024.26. Disponível em: https://doi.org/10.48208/headachemed.2024.26. Acesso em: 16 out. 2026.

LUTHOLD, Renata Vidonscky. Vitamina D na modulação da microbiota intestinal: associações com os perfis inflamatório e cardiometabólico. 2017. Tese ou dissertação (Universidade de São Paulo, USP). Disponível em: https://bdtd.ibict.br/vufind/Record/USP_62eda914e0adf9b5491ab21e9a7e99c4. Acesso em: 16 out. 2026.

MANTILLA ARCE, Adrián Guillermo. Eixo intestino-cérebro nas doenças neurodegenerativas: influência da microbiota na progressão neurológica. Revista Tópicos, v. 4, n. 36, p. 1-40, 2026. DOI: 10.70773/revistatopicos/787974561. Disponível em: https://doi.org/10.70773/revistatopicos/787974561. Acesso em: 16 out. 2026.

MARTINS, Byanca Dias *et al.* Modulação da neuroinflamação pelo eixo intestino-cérebro: implicações fisiopatológicas na ansiedade e depressão. Cadernos Cajuína, v. 11, n. 9, e3687, 2026. DOI: 10.52641/cadcajv11i9.3687. Disponível em: https://doi.org/10.52641/cadcajv11i9.3687. Acesso em: 16 out. 2026.

NUNES, Michely Lopes; PORAWSKI, Marilene. A obesidade e a ação dos prebióticos, probióticos e simbióticos na microbiota intestinal. Nutrição Brasil, v. 16, n. 4, p. 257-264, 2017. DOI: 10.33233/nb.v16i4.1279. Disponível em: https://doi.org/10.33233/nb.v16i4.1279. Acesso em: 16 out. 2026.

OLIVEIRA, Alynne Moniellen; HAMMES, Thais Ortiz. Microbiota e barreira intestinal: implicações para obesidade. Clinical & Biomedical Research, v. 36, n. 4, 2016. Disponível em: https://seer.ufrgs.br/index.php/hcpa/article/view/67683. Acesso em: 16 out. 2026.

OLIVEIRA, Danna Eduarda Macêdo *et al.* Irritable Bowel syndrome and migraine: a gut-brain axis-mediated comorbidity. Headache Medicine, v. 17, supplement, 2026. Disponível em: https://headachemedicine.com.br/hm/article/view/1448. Acesso em: 16 out. 2026.

OLIVEIRA, Graziela Morais de. O eixo intestino-cérebro e a microbiota intestinal: desenvolvimento e validação de uma ferramenta de comunicação em saúde para profissionais da saúde. 2025. Tese ou dissertação (Universidade Federal de Minas Gerais, UFMG). Disponível em: https://hdl.handle.net/1843/676. Acesso em: 16 out. 2026.

PAPETTI, Laura *et al.* Pediatric migraine is characterized by traits of ecological and metabolic dysbiosis and inflammation. The Journal of Headache and Pain, v. 25, n. 1, p. 1-17, 2024. DOI: 10.1186/s10194-024-01871-7. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s10194-024-01871-7. Acesso em: 16 out. 2026.

PEREIRA, Amélia Aparecida Rocca; LUSNE, Ana Paula Iani; MACFADEM, Heloísa Horta de Lima Aiello. Probióticos e prebiótios na prevenção e tratamentos de doenças. Revista Brasileira Multidisciplinar - ReBraM, v. 22, n. 3, p. 162-176, 2019. DOI: 10.25061/2527-2675/rebram/2019.v22i3.677. Disponível em: https://doi.org/10.25061/2527-2675/rebram/2019.v22i3.677. Acesso em: 16 out. 2026.

RAHMANI, Parisa *et al.* Evaluating the effects of probiotics in pediatrics with recurrent abdominal pain. Clinical and Experimental Pediatrics, v. 63, n. 12, p. 485-490, 2020. DOI: 10.3345/cep.2019.01613. Disponível em: https://doi.org/10.3345/cep.2019.01613. Acesso em: 16 out. 2026.

SAMPAIO, Fernanda Cunha *et al.* Intestinal microbiota and neuroinflammation in migraine: a new pathophysiological frontier. Headache Medicine, v. 17, supplement, 2026. Disponível em: https://www.headachemedicine.com.br/hm/article/view/1470. Acesso em: 16 out. 2026.

SILVA, Hellen Maria Santos da *et al.* Prevalência de enxaqueca entre universitários e seus familiares. Headache Medicine, v. 12, p. 51, 2021. DOI: 10.48208/headachemed.2021.supplement.51. Disponível em: https://doi.org/10.48208/headachemed.2021.supplement.51. Acesso em: 16 out. 2026.

SILVA, Juliana Wille; SANTOS, Paulo Sérgio Faro. Comorbid relationship between migraine and gastrointestinal disorders: how nutrition can contribute to its management - a case report. Headache Medicine, v. 17, supplement, 2026. Disponível em: https://www.headachemedicine.com.br/hm/article/view/1441. Acesso em: 16 out. 2026.

SOUZA, Mickael de *et al.* Manual therapy for chronic migraine: a randomized clinical trial. Fisioterapia em Movimento, v. 38, 2025. DOI: 10.1590/fm.2025.38138. Disponível em: https://doi.org/10.1590/fm.2025.38138. Acesso em: 16 out. 2026.

TOLENTINO, Gabriella de Almeida *et al.* Incapacidade cervical está relacionada à presença de aura e frequência de crises de migrânea. Headache Medicine, v. 12, p. 23, 2021. DOI: 10.48208/headachemed.2021.supplement.23. Disponível em: https://doi.org/10.48208/headachemed.2021.supplement.23. Acesso em: 16 out. 2026.

TORRES, Davi Renan Souto *et al.* A dieta low FODMAP na ansiedade, depressão e qualidade de vida na síndrome do intestino irritável pelo critério Roma IV. Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento, v. 18, n. 114, p. 509-516, 2024. Disponível em: https://www.rbone.com.br/index.php/rbone/article/view/2425. Acesso em: 16 out. 2026.

VURALLI, Doga *et al.* Microbiota alterations are related to migraine food triggers and inflammatory markers in chronic migraine patients with medication overuse headache. The Journal of Headache and Pain, v. 25, n. 1, p. 1-16, 2024. DOI: 10.1186/s10194-024-01891-3. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s10194-024-01891-3. Acesso em: 16 out. 2026.

ZORZO, Renato Augusto. Impacto do microbioma intestinal no Eixo Cérebro-Intestino. International Journal of Nutrology, v. 10, n. 1, p. 298, 2017. DOI: 10.22565/ijn.v10i1.282. Disponível em: https://doi.org/10.22565/ijn.v10i1.282. Acesso em: 16 out. 2026.