

ARQUITETURA GENÔMICA E DETERMINANTES MOLECULARES NA FISIOPATOLOGIA DA ENXAQUECA: REVISÃO INTEGRATIVA

Anna Carolynna Ortega Lino¹
Arthur Alison Sobral Leite²
Camila Fontes Aguiar³
Kaio Lopes Neres⁴
Leonardo Lopes Martins⁵
Pedro Henrique Peres de Faria⁶
Elyka Fernanda Pereira de Melo⁷

RESUMO: Este artigo buscou sintetizar evidências sobre arquitetura genômica e determinantes moleculares da enxaqueca. A metodologia integrou estudos de GWAS, TWAS e proteômica. Os resultados revelam uma arquitetura complexa com dicotomia entre formas monogênicas raras, como a hemiplégica familiar (genes *CACNA1A*, *ATP1A2*, *SCN1A* e *PRRT2*), e poligênicas comuns. Avanços recentes identificaram 123 loci de risco, consolidando a natureza neurovascular pelo enriquecimento gênico em tecidos cerebrais e vasculares. Determinantes como *CALCA/CALCB* (CGRP) e *HTR1F* validam alvos terapêuticos modernos, enquanto os genes *REV1* e *SREBF2* implicam o reparo de DNA e o metabolismo do colesterol na doença. A pleiotropia com comorbidades psiquiátricas reforça a complexidade biológica e o impacto socioeconômico global. Tais descobertas indicam que a compreensão das redes moleculares é vital para a implementação da medicina de precisão. Isso permite intervenções personalizadas e direcionadas, sustentadas pelo perfil de risco genético individual, visando otimizar a resposta terapêutica e reduzir incapacidades.

Palavras-chave: Enxaqueca. Genômica. Fisiopatologia. Determinantes Moleculares.

1 INTRODUÇÃO

A enxaqueca é uma das condições neurológicas mais prevalentes e incapacitantes do mundo. Ela afeta entre 15% e 20% da população global e figura atualmente como a segunda principal causa de anos vividos com incapacidade.

Enquanto a investigação das formas monogênicas isolou o papel causal de canais iônicos específicos, o entendimento das formas comuns avançou por meio de estudos de associação genômica ampla (GWAS técnica estatística de bioinformática que varre o genoma de grandes

¹ Discente de Medicina, Universidade de Gurupi (UNIRG), Gurupi, Tocantins, Brasil. ORCID:

² Discente de Medicina, Universidade de Gurupi (UNIRG), Gurupi, Tocantins, Brasil. ORCID:

³ Discente de Medicina, Universidade de Gurupi (UNIRG), Gurupi, Tocantins, Brasil. ORCID:

⁴ Discente de Medicina, Universidade de Gurupi (UNIRG), Gurupi, Tocantins, Brasil. ORCID:

⁵ Discente de Medicina, Universidade de Gurupi (UNIRG), Gurupi, Tocantins, Brasil. ORCID:

⁶ Discente de Medicina, Universidade de Gurupi (UNIRG), Gurupi, Tocantins, Brasil. ORCID:

⁷ Orientadora. Mestre em Ensino de Biologia (UnB). Docente de Genética Médica no curso de Medicina da Universidade de Gurupi (UNIRG), Gurupi, Tocantins, Brasil. ORCID:

populações em busca de marcas genéticas de risco). Recentemente, esses estudos identificaram 123 loci de risco independentes (regiões específicas no filamento do DNA associadas à doença). A distribuição dessas variantes consolida estatisticamente a natureza neurovascular da patologia, demonstrando que o risco genético atua tanto no sistema nervoso central quanto no sistema vascular.

Embora a identificação dessas variantes genéticas tenha validado alvos terapêuticos modernos e eficazes na clínica como o sistema do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) e o receptor de serotonina HTR_{1F} persistem lacunas críticas na compreensão molecular da doença. A maior parte das variantes mapeadas localiza-se em regiões não codificantes do DNA (partes do código genético que não produzem proteínas diretamente, mas funcionam como interruptores regulando genes distantes). Como ocorre essa regulação e de que forma a interação entre esses genes e os fatores ambientais (interação gene-ambiente) promove a cronificação da dor ainda são respostas em aberto.

Adicionalmente, novas evidências de larga escala nas áreas de transcriptômica (análise do perfil de expressão do RNA) e proteômica (mapeamento quantitativo de proteínas) sugerem a participação de redes moleculares complexas. Essas redes envolvem vias de reparo de danos ao DNA e o metabolismo lipídico (de gorduras). É fundamental ressaltar, contudo, que estes novos achados possuem natureza predominantemente correlacional (indicam associação estatística de risco, mas não necessariamente nexos causais diretos), necessitando de uma integração funcional ao modelo fisiopatológico da enxaqueca.

Portanto, esta revisão integrativa objetiva sintetizar as evidências atuais sobre a arquitetura genômica e os determinantes moleculares da enxaqueca. O intuito é ir além da apresentação descritiva dos dados biológicos, estruturando os caminhos teóricos necessários para fundamentar futuras intervenções baseadas na medicina de precisão.

Estudos com famílias revelam que a doença possui uma forte base genética, com herdabilidade estimada entre 42% e 50% o que significa que quase metade da variação no risco de desenvolver a doença é explicada por fatores genéticos herdados. Essa arquitetura genética apresenta uma dicotomia histórica e biológica clara, dividida entre formas monogênicas raras e formas comuns de natureza poligênica.

2 MÉTODOS

A presente revisão integrativa foi delineada para sintetizar as evidências atuais sobre a arquitetura genômica e os determinantes moleculares da enxaqueca, fundamentando-se nas seis etapas distintas recomendadas para este método: identificação do tema e seleção da hipótese; estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão; definição das informações a serem extraídas; avaliação crítica dos estudos incluídos; interpretação dos resultados e apresentação da síntese do conhecimento.

Estratégia de Busca e Seleção

A seleção das evidências foi realizada por meio de buscas sistematizadas em bases de dados eletrônicas de alta relevância científica: PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library e OpenGrey. A estratégia de busca utilizou a combinação de descritores controlados e termos livres, integrados pelos operadores booleanos AND e OR: “migraine”, “genetics”, “neurobiology”, “genome-wide association study” (GWAS) e “transcriptome-wide association study” (TWAS).

Critérios de Elegibilidade

Os critérios de inclusão compreenderam: (1) artigos originais e de revisão revisados por pares; (2) estudos realizados em seres humanos; (3) publicações em língua inglesa; e (4) investigações focadas em determinantes moleculares, variantes genéticas (SNPs) ou mecanismos neurobiológicos da condição. O recorte temporal priorizou publicações da última década para capturar os avanços tecnológicos de sequenciamento de nova geração. Foram excluídos estudos duplicados, trabalhos incompletos, relatos de caso e resumos em anais de congressos.

Procedimentos de Triagem e Extração

O processo de seleção seguiu as recomendações do modelo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), ocorrendo em três etapas: identificação, triagem (leitura de títulos e resumos) e inclusão (análise do texto completo). A extração de dados foi realizada de forma sistematizada, coletando-se informações sobre autoria,

ano de publicação, ferramentas de bioinformática aplicadas (como PLINK, SAIGE, regenie e METAL) e os principais loci de risco identificados.

Análise Integrada e Qualidade Metodológica

A análise contemplou métodos avançados de mapeamento funcional, incluindo estudos de associação transcriptômica (TWAS) via ferramentas FUSION e UTMOST, pleiotropia e inferência de causalidade por Randomização Mendeliana (MR). A qualidade metodológica dos estudos selecionados foi aferida por meio dos critérios MINORS, garantindo a robustez da síntese crítica.

Aspectos Éticos

O estudo pautou-se no rigor ético, verificando-se em todos os artigos primários analisados a aprovação por Comitês de Ética em Pesquisa e a conformidade com a Declaração de Helsinki, assegurando a obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) dos participantes originais.

Tabela 1 – Ferramentas bioinformáticas utilizadas na análise genômica da enxaqueca

Ferramenta	Função
GWAS	Identificação de variantes genéticas associadas
TWAS	Associação entre expressão gênica e doença
PLINK	Análise estatística genética
METAL	Meta-análise genômica
FUSION	Integração transcriptômica
Randomização Mendeliana	Inferência de causalidade genética

Fonte: Elaborado pelos autores com base em Hautakangas et al. (2022), Gui et al. (2024) e Grangeon et al. (2023).

3 RESULTADOS

A análise da arquitetura genômica da enxaqueca revela uma condição de elevada complexidade, com herdabilidade estimada entre 42% e 50% em estudos com gêmeos e famílias. Os dados sintetizados indicam uma dicotomia fisiopatológica entre formas monogênicas raras,

caracterizadas por mutações de alta penetrância, e as formas comuns de natureza poligênica, resultantes do acúmulo de múltiplas variantes de pequeno efeito.

Tabela 2 – Comparação entre herança monogênica e poligênica na enxaqueca

Característica	Monogênica	Poligênica
Número de genes	1 principal	Múltiplos
Penetrância	Alta	Baixa
Exemplo	EHF	Enxaqueca comum
Genes	CACNA1A, ATP1A2	123 loci
Frequência	Rara	Comum

Fonte: Elaborado pelos autores com base em Hautakangas et al. (2022), Gui et al. (2024) e Grangeon et al. (2023).

No âmbito da enxaqueca poligênica, o maior estudo de associação genômica ampla (GWAS) identificou 123 loci de risco independentes, dos quais 86 eram inéditos. Os resultados demonstram que as variantes de suscetibilidade estão enriquecidas tanto em tecidos do sistema nervoso central quanto em tecidos vasculares, como artérias aorta, tibial e coronária. Esse achado sustenta a natureza neurovascular da doença. Entre os determinantes moleculares específicos, destacam-se genes codificadores de alvos terapêuticos atuais, como o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CALCA/CALCB) e o receptor de serotonina 1F (HTR1F), cuja identificação valida a relevância clínica dos achados genéticos.

Estudos de subclassificação fenotípica apontam variantes genéticas seletivas para os sintomas clínicos:

- O gene MPPED2 apresentou associação específica com a enxaqueca com aura (MA).
- Loci próximos a SPINK2 e FECH mostraram-se seletivos para enxaqueca sem aura (MO).
- Adicionalmente, o gene FGF6 foi associado seletivamente a pacientes que não apresentam aura.

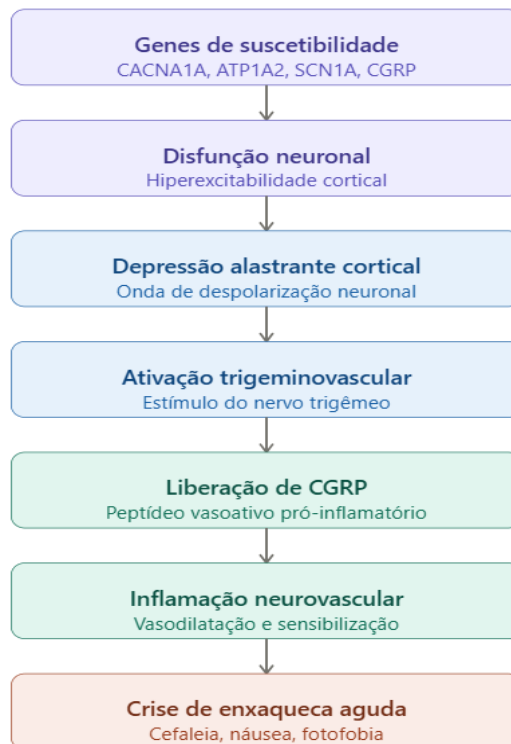
Em contrapartida, investigações sobre a cronificação da doença não confirmaram a associação previamente sugerida de polimorfismos no gene TRPV1 (rs8065080, rs222747 e

rs222749). Isso sugere que fatores ambientais e modificáveis, como consumo de cafeína e tabagismo, podem prevalecer sobre esses determinantes genéticos específicos na transição para a forma crônica.

A integração de dados multiômicos revelou novos caminhos metabólicos na fisiopatologia. Estudos de associação transcriptômica (TWAS) identificaram os genes *REV1* e *SREBF2*. O gene *REV1* foi associado a um risco reduzido, possivelmente por sua atuação no reparo de danos no DNA. Já o gene *SREBF2* foi associado a um risco elevado, provavelmente por seu envolvimento na regulação do metabolismo do colesterol. Essa conexão lipídica é reforçada pela correlação genômica entre a enxaqueca e lipoproteínas ricas em triglicerídeos (TRLP), sugerindo mecanismos de pleiotropia em loci como o chr5q13.3, que abriga o gene *HMGCR*, alvo das estatinas. No nível proteômico, análises de causalidade indicaram que níveis elevados das proteínas *DKK1* e *PDGFB*, e níveis reduzidos de *FARS2* e *GSTA4*, aumentam o risco de enxaqueca. Embora essas associações tenham sido detectadas por métodos de inferência causal, é importante notar que muitos desses achados ainda são de natureza correlacional e requerem validação experimental. Entre os mecanismos identificados, destaca-se a via de sinalização Wnt/ β -catenina.

Em populações específicas, o perfil genético pode se manifestar de forma diferente. Em veteranos militares, um grupo predominantemente masculino, observou-se um padrão divergente, com enriquecimento significativo em tecidos cerebrais, mas ausência de enriquecimento em tecidos vasculares arteriais. Esses resultados sugerem que estressores ambientais e o sexo biológico podem modular a expressão da arquitetura genética. Nas formas monogênicas, como a Enxaqueca Hemiplégica Familiar (EHF), mutações nos genes *CACNA1A* (EHF₁), *ATP1A2* (EHF₂) e *SCN1A* (EHF₃) resultam em hiperexcitabilidade neuronal e facilitação da Depressão Alastrante Cortical (DAC). Recentemente, a mutação p. Thr501Met no gene *CACNA1A* foi vinculada a fenótipos variados, desde síndromes cerebelares até quadros hemiplégicos puros, evidenciando a heterogeneidade clínica mesmo em mutações de gene único.

Figura 1 – Cascata fisiopatológica da enxaqueca



Fonte: Elaborado pelos autores com base em Hautakangas et al. (2022), Gui et al. (2024) e Grangeon et al. (2023).

Tabela 3 – Genes associados à enxaqueca, seus mecanismos e classificação clínica

Gene	Associação	Mecanismo	Tipo de Enxaqueca
<i>CACNA1A</i>	EHF1	Canal de cálcio neuronal	Hemiplégica familiar
<i>ATP1A2</i>	EHF2	Transporte iônico	Hemiplégica familiar
<i>SCN1A</i>	EHF3	Canal de sódio	Hemiplégica familiar
<i>CALCA/CALCB</i>	CGRP	Neuroinflamação	Enxaqueca comum
<i>HTR1F</i>	Receptor serotoninérgico	Modulação da dor	Enxaqueca comum
<i>REV1</i>	Reparo de DNA	Proteção celular	Poligênica
<i>SREBF2</i>	Metabolismo lipídico	Colesterol	Poligênica

Fonte: Elaborado pelos autores com base em Hautakangas et al. (2022), Gui et al. (2024) e Grangeon et al. (2023).

4 DISCUSSÃO

A enxaqueca é uma desordem neurovascular complexa com prevalência global estimada em cerca de 15% a 20% da população, sendo classificada como a segunda condição mais incapacitante mundialmente (GIACON M, et al., 2025; HAUTAKANGAS H, et al., 2022). A arquitetura genômica da doença é caracterizada por uma dicotomia entre formas monogênicas raras e formas poligênicas comuns. Estudos com gêmeos e famílias indicam uma herdabilidade de aproximadamente 42% a 50%, reforçando a influência de fatores genéticos na suscetibilidade individual (GRANGEON L, et al., 2023; TOLNER EA, et al., 2015).

As formas monogênicas, exemplificadas pela Enxaqueca Hemiplégica Familiar (EHF), são causadas por mutações em genes únicos com alta penetrância, como *CACNA1A* (EHF₁), *ATP1A2* (EHF₂), *SCN1A* (EHF₃) e *PRRT2* (EHF₄) (ROMOZZI M, et al., 2021; GRANGEON L, et al., 2023). Essas mutações afetam predominantemente canais iônicos e transportadores, resultando em hiperexcitabilidade neuronal e facilitação da Depressão Alastrante Cortical (DAC) (SUTHERLAND HG e GRIFFITHS LR, 2017; TOLNER EA, et al., 2015). Recentemente, a variante p. Thr501Met no gene *CACNA1A* foi associada a fenótipos variando de síndromes cerebelares a quadros hemiplégicos, evidenciando a heterogeneidade clínica mesmo em mutações específicas (ROMOZZI M, et al., 2021).

Em contraste, a enxaqueca comum segue um modelo poligênico, onde múltiplos variantes de pequeno efeito se acumulam para determinar o risco. O maior estudo de associação genômica ampla (GWAS) realizado até o momento identificou 123 loci independentes, dos quais 86 eram anteriormente desconhecidos (HAUTAKANGAS H, et al., 2022). Esses resultados apontam para uma fisiopatologia neurovascular, com enriquecimento de genes expressos tanto no sistema nervoso central quanto em tecidos vasculares, como artérias tibiais e coronárias (HAUTAKANGAS H, et al., 2022). Determinantes moleculares promissores incluem o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), codificado pelos genes *CALCA/CALCB*, e o receptor de serotonina 1F (HTR1F), ambos alvos de terapias específicas recentes (HAUTAKANGAS H, et al., 2022; GRANGEON L, et al., 2023).

A integração de dados transcriptômicos (TWAS) revelou novos genes de suscetibilidade, como *REV1*, que pode reduzir o risco via reparo de danos no DNA, e *SREBF2*, associado ao aumento do risco através da regulação do metabolismo do colesterol (GUI J, et al.,

2024). Essa conexão com o perfil lipídico é reforçada por associações fenotípicas e genotípicas entre a enxaqueca e lipoproteínas ricas em triglicerídeos (TRL_P), sugerindo que a pleiotropia, e não necessariamente a causalidade direta, sustenta a relação entre enxaqueca e doenças cardiovasculares (GUO Y, et al., 2021).

Entretanto, padrões divergentes foram identificados em populações específicas. Em uma meta-análise com veteranos militares, predominantemente homens, observou-se um enriquecimento significativo em tecidos cerebrais e uterinos, mas uma redução notável na sinalização vascular em comparação com estudos em populações civis (GASPERI M, et al., 2025). Tal discrepância sugere que a arquitetura genética pode variar conforme o sexo e o histórico de exposição a estressores ambientais e traumas (GASPERI M, et al., 2025).

Apesar dos avanços, persistem lacunas na compreensão de como variantes em regiões não codificantes regulam genes distais. Por exemplo, o locus PHACTR₁ tem sido objeto de debate sobre se regula a complacência arterial ou a expressão da endotelina-1 (GRANGEON L, et al., 2023). Além disso, o papel do gene TRPV₁ na cronificação da enxaqueca permanece controverso, uma vez que estudos recentes não confirmaram associações previamente reportadas, indicando a necessidade de amostras maiores e análises de interação gene-ambiente (GIACON M, et al., 2025).

5 CONCLUSÃO

A arquitetura genômica da enxaqueca revela uma condição de elevada complexidade biológica. Ela é caracterizada por uma dicotomia entre mutações monogênicas raras de alta penetrância e uma base poligênica comum composta por múltiplos variantes de pequeno efeito (GRANGEON L, et al., 2023; SUTHERLAND HG e GRIFFITHS LR, 2017). A síntese crítica das evidências atuais consolida a natureza neurovascular da patologia, demonstrando que os loci de risco estão funcionalmente ativos tanto no sistema nervoso central quanto em tecidos vasculares arteriais (HAUTAKANGAS H, et al., 2022; GRANGEON L, et al., 2023).

Os determinantes moleculares identificados, especificamente os loci associados ao sistema do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP, codificado por CALCA/CALCB) e ao receptor de serotonina 1F (HTR_{1F}), validam os alvos terapêuticos modernos e reforçam a importância da regulação da excitabilidade neuronal

(HAUTAKANGAS H, et al., 2022; GRANGEON L, et al., 2023). Adicionalmente, a descoberta de novos genes envolvidos no reparo de danos ao DNA (REV1) e na homeostase do colesterol (SREBF2) expande o horizonte fisiopatológico para além da sinalização de dor convencional, sugerindo uma integração com processos metabólicos sistêmicos (GUI J, et al., 2024; TANHA HM, et al., 2022).

Apesar da identificação de mais de 180 variantes genéticas, persistem lacunas fundamentais. Em particular, ainda não se compreende completamente como variantes em regiões não codificantes modulam a expressão de genes distais, e faltam biomarcadores genéticos robustos para a cronificação (GIACON M, et al., 2025; GRANGEON L, et al., 2023). A divergência de padrões genéticos observada em populações sob altos níveis de estresse, como veteranos militares, ressalta que a arquitetura genética não é estática e pode sofrer modulação significativa por fatores ambientais e pelo sexo biológico (GASPERI M, et al., 2025).

Em última análise, os avanços na genômica e transcriptômica pavimentam o caminho para a implementação da medicina de precisão na prática clínica. A identificação do perfil de risco genético individual e o uso da farmacogenética emergem como estratégias essenciais para otimizar a resposta terapêutica e reduzir a carga incapacitante dessa desordem global (GRANGEON L, et al., 2023; KOSSOWSKY J, et al., 2021). Estudos futuros devem focar na validação funcional desses loci para transformar o vasto mapeamento genético em intervenções clínicas personalizadas e eficazes.

REFERÊNCIAS

CARDOSO AMS, et al. Fatores neurobiológicos envolvidos na gênese da enxaqueca. RECIMA21 - Revista Científica Multidisciplinar, 2023; 4(12): e4124089.

GASPERI M, e outros. Um estudo de associação metagenômica em meta-genômica multiancestral sobre enxaqueca entre veteranos: associações com lesão cerebral traumática, depressão e transtorno de estresse pós-traumático. Psiquiatria Molecular, 2025; [Volume e número não disponíveis na fonte].

GIACON M, et al. Falta de associação entre polimorfismos do gene TRPV1 e risco de cronificação da enxaqueca: estudo caso-controle e meta-análise. Ciências Neurológicas, 2025; 46: 303-312.

GRANGEON L, entre outros. Genética da enxaqueca: onde estamos agora? O Diário de Cefaleia e Dor, 2023; 24: 12.

GUI J, entre outros. Um estudo de associação transversal ao transcriptoma em todo o tecido revela novos genes de suscetibilidade para enxaqueca. *O Diário de Cefaleia e Dor*, 2024; 25: 94.

GUO Y, e outros. Associações fenotípicas e genotípicas entre subfrações de enxaqueca e lipoproteínas. *Neurologia*, 2021; 97: e2223-e2235.

HAUTAKANGAS H, et al. A análise genômica em 102.084 casos de enxaqueca identifica 123 loci de risco e alelos de risco específicos de subtipo. *Nature Genetics*, 2022; 54: 152-160.

KOSSOWSKY J, et al. Associação de variantes genéticas com enxaqueca subclassificada por sintomas clínicos em mulheres adultas. *Fronteiras em Neurologia*, 2021; 11: 617472.

RAN C, et al. Um estudo de replicação dos achados do GWAS na enxaqueca identifica associação em uma amostra sueca caso-controle. *BMC Genética Médica*, 2014; 15: 38.

ROMOZZI M, et al. CACNA1A-p. Thr501Mutaç o associada à enxaqueca hemiplégica familiar: um relato familiar. *O Diário de Dor de Cabeça e Dor*, 2021; 22: 1297.

SUTHERLAND HG, GRIFFITHS LR. Genética da Enxaqueca: Insights sobre a Base Molecular dos Transtornos da Enxaqueca. *Headache*, 2017; 57: 537-569.

TANHA HM, e outros. Análises genéticas identificam pleiotropia e causalidade para proteínas sanguíneas e destacam a sinalização Wnt/ β -catenina na enxaqueca. *Nature Communications*, 2022; 13: 30184.

TOLNER EA, e outros. De genes de enxaqueca a mecanismos. *Bienal Review of Pain*, 2015; 156(4): S156-S167.