



UNIVERSIDADE
FERNANDO
PESSOA

RELAÇÃO DA DOENÇA PERIODONTAL COM A ENXAQUECA: COEXISTÊNCIA INDEPENDENTE OU FATOR DE RISCO? UMA REVISÃO NARRATIVA.

[Relationship between periodontal disease and migraine: independent coexistence of risk factor? A narrative review]

Dissertação de Mestrado

Autor: Kátia Silene Fragoso de Freitas

Orientador: Prof^o Carlos Palmeira, PhD

Agosto, 2024

Kátia Silene Fragoso de Freitas

Relação entre a doença periodontal e a enxaqueca: coexistência independente ou fator de risco? Uma revisão narrativa

Trabalho apresentado à Universidade Fernando
Pessoa como parte dos requisitos para a
obtenção do grau de Mestre em Medicina
Dentária

Kátia Silene Fragoso de Freitas

Dedicado a todas as pessoas que abraçam seus sonhos e fortalecem-se diante dos obstáculos. “Coloque os pés, que Deus coloca o chão”.

Agradecimento

Gratidão. Quanto poder e sentimento em 8 letras. Também pode vir a ser um fator de possíveis injustiças com alguém que possa ter sido deixado fora do texto. Mas, como se trata de sentimento, melhor que expressar em palavras é deixar o alvo saber através do simples “obrigada por tudo”. Entretanto aqui preciso deixar registado sempre em primeiro lugar a Deus, a Fonte de Tudo que há. Morar em Portugal não foi uma decisão minha, foi atender a um chamado. E os mistérios dessas experiências são revelados pouco a pouco. E que chamado revelou-se. Vim ao encontro comigo mesma. Gratidão, Portugal. Sinto-me em casa desde o primeiro dia. Por apoiar incondicionalmente as “minhas decisões”, quero agradecer à minha família, em especial minha amada filha, Beatriz que ficou do outro lado do Atlântico e, mesmo cheia de incertezas e medos, arriscou acreditar que eu tomara a iniciativa acertada. Ao meu pai, incentivador, que apesar de querer me ter por perto, nunca tocou minhas asas. É. 2023 foi extremamente desafiador e de muito crescimento em meio a dores e risos. No meio da dor tive muito apoio e amor. Quero expressar minha gratidão eterna à Danielle Nava, Viviane Abreu, Yohanne e Stheffany. Na doença e na alegria, vocês foram as mesmas. Gratidão pelo amor compartilhado. E também à minha irmã de alma, Liani Schweig. Aos demais colegas que cruzaram meu caminho e equipa UFP, desde o pessoal da cantina aos Mestres. Obrigada por fazerem parte de mais esta etapa da minha jornada. Óscar Martins, por sua presença e tudo que foi-me mostrado a transmutar, crescer, evoluir; e a mim mesma, ao meu Eu maior, por minha resiliência, teimosia, fé e persistência. E finalmente à paciência do querido orientador, prof^o Carlos Palmeira. Gratidão.

Resumo

A enxaqueca é uma doença multifatorial do cérebro, com grande predisposição genética, de carácter pulsátil, origem química e geralmente incapacitante, que afeta milhões de pessoas no mundo, e não deve ser confundida com dor de cabeça. A dor de cabeça, ou cefaléia, é um sintoma premonitório da enxaqueca. Diversos são os fatores que podem cronificar a enxaqueca, a enxaqueca crónica (EC) tornando-a um sério distúrbio de difícil tratamento devido às suas variações de causa e dificuldade de diagnóstico

A periodontite ou doença periodontal (DP) também é uma das doenças crónicas que mais acometem as pessoas no mundo. Por tratar-se de uma patologia que desencadeia a liberação de mediadores inflamatórios no sistema imunológico, sua relação com o desenvolvimento e/ou agravamento de doenças sistêmicas tem sido amplamente estudada. No tocante a distúrbios neurológicos e sua correlação com doença periodontal crónica (DPC), tem se buscado evidências clínicas que corroborem essa inter-relação. A inflamação periodontal pode ativar o sistema trigeminovascular, que é crucial no desenvolvimento da enxaqueca. A ativação deste sistema pode aumentar a produção de peptídeos relacionados ao gene da calcitonina (CGRP), que estão implicados na perpetuação da dor de cabeça em enxaquecas crónicas. A enxaqueca propriamente dita é um desses distúrbios, e, à parte dos muitos fatores que possam desencadeá-la, alguns estudos têm procurado evidenciar a relação com a DPC, o que parece ter ligação através de mediadores químicos pró inflamatórios em comum. Ambas as doenças são motivos de preocupação na saúde pública. A periodontite pode levar à perda de dentes e conseqüentemente perda de qualidade mastigatória e baixa autoestima. A enxaqueca por afastamento laboral. Ambas resultam em perda de qualidade de vida. Para além disso, parece haver mais coisas em comum entre elas. A maioria dos estudos envolvidos nessa pesquisa indicam uma possível ligação entre DP e EC, seja por mecanismos diretos e indiretos, mas não conseguem definir essa relação como causal. De modo geral, as pesquisas sugerem uma possível interconexão entre periodontite e enxaqueca crónica, onde a inflamação sistêmica desempenha um papel central. No entanto, todos concordam que muito ainda tem-se que estudar no sentido de comprovar tais evidências.

Palavras-chave: “periodontal disease”; “periodontitis”, “migraine”, “throbbing headache”

Abstract

Migraine is a multifactorial disease of the brain, with great genetic predisposition, pulsatile in nature, chemical in origin and generally disabling, which affects millions of people around the world, and should not be confused with a headache. Headache, or headache, is a premonitory symptom of migraine. There are several factors that can make migraine chronic, chronic migraine (CM) making it a serious disorder that is difficult to treat due to its variations in cause and difficulty in diagnosis.

Periodontitis or periodontal disease (PD) is also one of the chronic diseases that most affect people in the world. As it is a pathology that triggers the release of inflammatory mediators in the immune system, its relationship with the development and/or worsening of systemic diseases has been widely studied. Regarding neurological disorders and their correlation with chronic periodontal disease (CPD), clinical evidence has been sought to corroborate this interrelationship. Periodontal inflammation can activate the trigeminovascular system, which is crucial in the development of migraines. Activation of this system may increase the production of calcitonin gene-related peptides (CGRP), which are implicated in headache perpetuation in chronic migraines. Migraine itself is one of these disorders, and, apart from the many factors that can trigger it, some studies have sought to highlight the relationship with CPD, which appears to be linked through common pro-inflammatory chemical mediators. Both diseases are of public health concern. Periodontitis can lead to tooth loss and consequently loss of chewing quality and low self-esteem. Migraine due to absence from work. Both result in loss of quality of life. Furthermore, there seems to be more things in common between them. Most studies involved in this research indicate a possible link between PD and CM, either through direct or indirect mechanisms, but are unable to define this relationship as causal. Overall, research suggests a possible interconnection between periodontitis and chronic migraine, where systemic inflammation plays a central role. However, everyone agrees that much remains to be studied in order to prove such evidence.

Keywords: “periodontal disease”; “periodontitis”, “migraine”, “throbbing headache”

Índice geral

Índice de figuras	IX
Índice de tabelas	X
Lista de abreviaturas, siglas, símbolos ou acrónimos	XI
1. Introdução	1
2. Desenvolvimento	3
2.1 - Fundamentação teórica	3
2.1.1 - Enxaqueca	3
2.1.1 Classificação das enxaquecas	6
2.1.2 Doença periodontal	10
2.1.2.1 Gengivite	11
2.1.2.2 Periodontite	11
2.2.2.1 Classificação atual	11
2.1.3 Relação entre a saúde periodontal e as doenças sistémicas	13
2.1.4 Relação entre a periodontite e a enxaqueca	15
2.2 - Metodologia	18
2.3 - Resultados	19
2.4 - Discussão	31
3. Conclusão	37
4. Referências bibliográficas	38

Índice de figuras

Figura 1 - Mecanismos fisiopatológicos da enxaqueca crónica	5
Figura 2 - Representação esquemática dos ciclos de dor	7
Figura 3 - Esquema de ativação trigeminal	9
Figura 4 - Doenças sistêmicas que têm ligação com a DP baseado em estudos já publicados	15
Figura 5 - Estado de inflamação periodontal e sua interação bioquímica com a enxaqueca	17
Figura 6 - Fluxograma de resultados em PRISMA	19

Índice de tabelas

Tabela 1 - Artigos selecionados para a revisão bibliográfica, sobre a relação entre Periodontite e Enxaqueca Crônica	21
---	----

Lista de abreviaturas, siglas, símbolos ou acrónimos

AVC - Acidente vascular cerebral

CGRP - peptídeo relacionado com o gene da calcitonina

DP - Doença periodontal

DPC- Doença periodontal crônica

EC - Enxaqueca crônica

EE - Enxaqueca episódica

FNT - Fator de necrose tumoral

5-HT - Sistema de serotonina

ILs - Interleucinas

LPS - Lipopolissacarídeos

MD - Médico dentista

NKA - Neurokinina A

OMS - Organização Mundial de Saúde

OnabotA - onabotulinumtoxina A

PACAP- Polipetídeo ativador de adenilato ciclase pituitária

PC - Periodontite crônica

PC-R - Proteína C-reativa

PISA - Superfície de tecido periodontal inflamado

proCT - Procalcitonina

PTX3 - Pentraxina

SP - Substância P

sTWEAK - Fator de Necrose Tumoral Fraco Indutor de Apoptose

TNF- α - Fator de necrose tumoral-alfa

1. Introdução

A enxaqueca é um transtorno neurovascular caracterizado por ataques recorrentes de cefaleia moderada a grave, e pode estar associado a outros sintomas neurológicos. Acomete grande parte da população adulta, gera muitos transtornos ao paciente, à família e à sociedade (Rubino et al., 2017; Aguilar-Shea et al., 2022). O diagnóstico é geralmente baseado em exame e história clínicos, não sendo necessária busca em imagens, na maioria dos casos. Pouco diagnosticada, apenas 4,5% procuram tratamento e 25% têm diagnóstico correcto. Acomete mais mulheres(19%) que homens(10%) e é a segunda maior causa de afastamento do trabalho na população mundial, segundo o *Global Burden of Disease* (Kung et al., 2023).

A doença periodontal (DP), por sua vez, é um processo inflamatório multifatorial que ocorre nos tecidos de suporte do dente, causada por um grupo de bactérias específicas, cuja principal envolvida parece ser a *Porphyromonas gingivalis*, que juntamente com *Tannerella forsythia* e *Treponema denticola*, formam o chamado complexo vermelho. A *P. gingivalis* é responsável por evadir o sistema imunológico e causar inflamação. (Könönen et al., 2019). A prevalência é maior em adultos na faixa dos 55 anos, mas, pode ocasionalmente acometer pessoas jovens. A doença periodontal é classificada de acordo com seu estágio e progressão.

Embora os mecanismos patogênicos que influenciam a fisiopatologia da enxaqueca e sua potencial de cronicidade não sejam completamente entendidos, estudos anteriores identificaram, em pacientes com enxaqueca, alterações moleculares associadas à inflamação sistémica, inflamação neurogénica, disfunção endotelial, imunidade inata, disfunção de proteases da matriz e barreira hematoencefálica. Esta associação com processos inflamatórios sistémicos, têm levado a que alguns estudos sugiram uma relação entre a enxaqueca e a doença periodontal (Ameijeira et al., 2017).

A proposta deste estudo é recolher na literatura, evidências da associação entre a enxaqueca e a DP, tentando:

- Compreender os mecanismos directos e indirectos que possam orquestrar o aparecimento de ambas as doenças.

Relação entre a doença periodontal e a enxaqueca: coexistência independente ou fator de risco? Uma revisão narrativa

- Conhecer os dados epidemiológicos mais relevantes destas patologias
- Esclarecer se a DP pode ser um fator desencadeante ou potenciador da Enxaqueca
- Perceber como o médico dentista pode ser agente de prevenção do problema e que protocolo poderia ser implementado para tal

2. Desenvolvimento

2.1 - Fundamentação teórica

2.1.1 - Enxaqueca

O termo "enxaqueca" tem origem na palavra grega "hemicrania", que significa "metade da cabeça", condição que se apresenta como uma das principais características da doença: a dor muitas vezes afeta apenas um lado da cabeça. No entanto, é comum que a dor também seja sentida em ambos os lados, na região frontal ou posterior da cabeça, e, menos frequentemente, na face ou, de forma ainda mais rara, no corpo ("corpalgia de enxaqueca") (Weatherhall, 2015).

Entende-se por enxaqueca um distúrbio neurológico com episódios de dores pulsáteis de alta intensidade que correm normalmente de forma unilateral (Huang et al.,2021), recorrentes, que podem-se agravar por atividades físicas, e comumente acompanhadas de hiper sensibilidade à luz e barulhos , com possíveis ocorrências de náusea e vômitos (Almeijera et al., 2017; Dholakia et al., 2023 ; Mohammed et al.,2023). É o distúrbio de dor de cabeça incapacitante mais comum entre as cefaleias primárias recorrentes (Mohammed et al., 2023). Os episódios de enxaqueca são eventos cerebrais complexos e repetitivos que se desenrolam ao longo de horas a dias (Dholakia et al., 2023)

A enxaqueca é um fenómeno neurovascular comum, incapacitante e complexo, que atinge uma média de 11% a 14,7% da população mundial, com maior prevalência em mulheres do que em homens. A Organização Mundial de Saúde (OMS) incluiu esta doença entre as mais incapacitantes (Almeijera et al., 2017; Leira et al., 2020). Estudos epidemiológicos apontam que 4,5% da população da Europa Ocidental sofrem com dores de cabeça pelo menos 15 dias por mês (Weatherall, 2015).

Fatores como idade, predileção pelo género feminino e predisposição genética (Chen et al, 2022), obesidade e baixo nível educacional são normalmente associados à enxaqueca, mas seus reais mecanismos de cronificação ainda parecem obscuros (Leira et al., 2018). Além destes, estresse, desequilíbrio hormonal, distúrbios do sono e da articulação temporomandibular, excesso de cafeína e uso recorrente de medicamentos para cefaléias, são citados como possíveis fatores de cronificação da enxaqueca

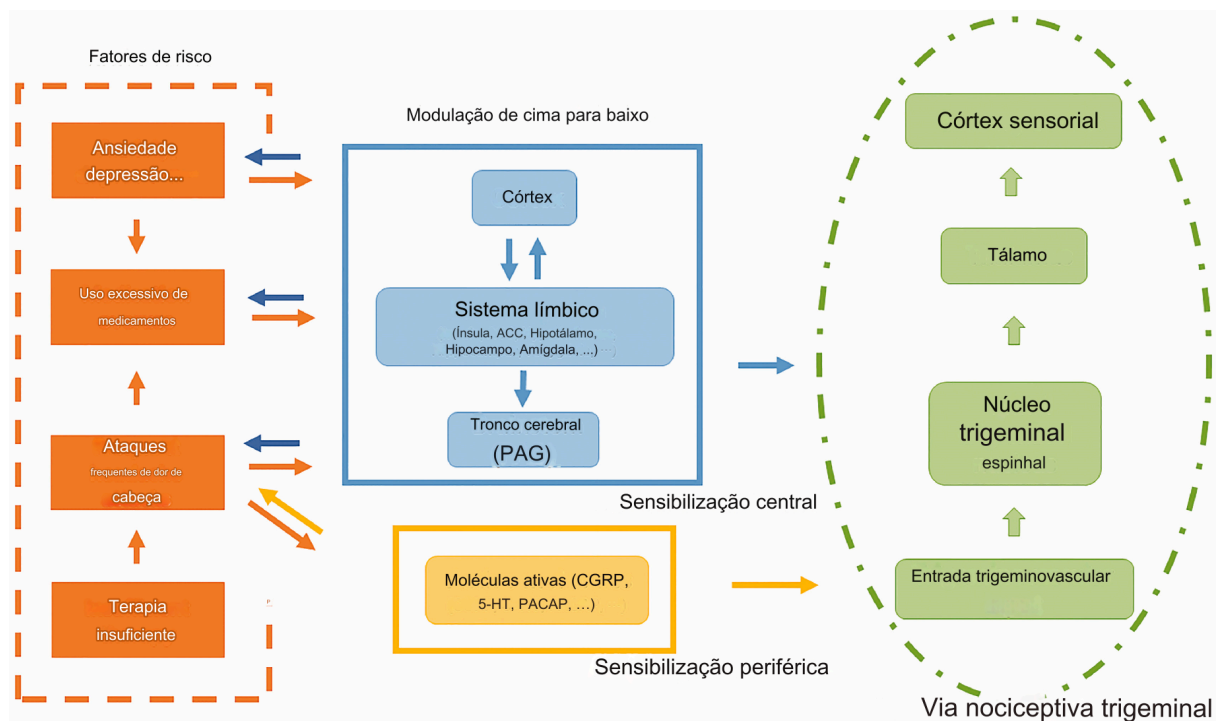
(Dholakia et al., 2023). Estudos têm concluído que essa doença é desencadeada pela ativação da via trigeminovascular, com a liberação de vários marcadores pró-inflamatórios e depressão cortical alastrante (Leira et al., 2018; Harriott et al., 2019; Huang et al., 2021; Dholakia et al., 2023).

Análises neurofisiológicas e de imagem indicam que a enxaqueca crônica (EC) pode estar associada a alterações estruturais e funcionais em algumas regiões do cérebro, especialmente a hiperexcitabilidade cortical e disfunção do tronco encefálico. A sensibilização do sistema trigeminal, onde a alodinia é comum, também desempenha um papel vital. Além disso, vários mecanismos moleculares, como o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), o sistema de serotonina (5-HT) e o polipeptídeo ativador da adenilato ciclase pituitária (PACAP), estão envolvidos na patogênese da EC (Su e Yu, 2018). Uma abrangente revisão de literatura realizada por Lars Edvinsson (2017), teve como objetivo perceber a função do CGRP e de seus receptores na via trigeminovascular, que é crucial para o desenvolvimento da enxaqueca. A pesquisa visou compreender como esses fatores influenciam os mecanismos fisiopatológicos da enxaqueca, com ênfase na mediação da dor e da inflamação associadas a essa condição. Ele concluiu que o CGRP é um dos principais mediadores na patofisiologia da enxaqueca, com evidências de que sua liberação está diretamente correlacionada com a dor de cabeça aguda e tem um papel fundamental na ativação e sensibilização da via trigeminovascular, atuando como um mediador essencial nos processos de vasodilatação e inflamação que caracterizam as crises de enxaqueca. Além disso, a inibição dos receptores de CGRP destaca-se como uma estratégia terapêutica promissora, com potenciais benefícios para o tratamento preventivo da enxaqueca. Sugere ainda que intervenções focadas no CGRP sejam capazes de diminuir tanto a frequência quanto a intensidade das crises, oferecendo novas alternativas terapêuticas da enxaqueca, o que também aparece em outras publicações que estudaram o tema.

O processo fisiopatológico proposto da enxaqueca crônica (EC), assim como ansiedade e depressão, também distúrbios de origem neurogênica, promovem a perturbação da modulação descendente da dor, mas, também a liberta. Tanto os ataques recorrentes de dor de cabeça como outros fatores de risco para a transformação da enxaqueca, como

uso excessivo de medicamentos analgésicos, promovem ação atípica de moléculas nociceptivas, o que agrava a sensibilização trigeminal induzida por estímulos nociceptivos repetidos. Com este estado de hipersensibilidade, a enxaqueca episódica progride finalmente para uma condição “sem fim”, nomeadamente a EC (figura 1). É de notar que a plasticidade neural induzida pelos fatores de risco da EC pode, por sua vez, influenciar-se a si própria (Lin et al, 2022).

Figura 1
Mecanismos fisiopatológicos da enxaqueca crónica.



Nota: CCA: córtex cingulado anterior; SCP: substância cinzenta periaquedutal; CGRP: peptídeo relacionado com o gene da calcitonina; 5-HT: serotonina; PACAP: polipeptídeo ativador da adenilato ciclase. Adaptado de “Genetic Predisposition to Periodontitis and Risk of Migraine: A Two-Sample Mendelian Randomization Study”, de Zhao, Z.-N., Zhang, Z.-Q., Wang, Q.-Q., Zhao, B.-L., Wang, H., Ge, X.-J., & Yu, F.-Y. (2023). *Neurology and Therapy*, 12(4), 1159–1169. <https://doi.org/10.1007/s40120-023-00484-7>

Além de condições ambientais, fatores genéticos parecem estar relacionados ao aparecimento da enxaqueca. Os mecanismos biológicos relacionados à heterogeneidade desta patologia ainda são pouco compreendidos. Quando há a progressão da dor de

Relação entre a doença periodontal e a enxaqueca: coexistência independente ou fator de risco? Uma revisão narrativa

cabeça, sintomas autonômicos, afetivos, cognitivos e sensoriais podem ocorrer, e ainda, sensibilidade anormal da pele e rigidez muscular (Zhao et al., 2023).

A enxaqueca tem seu percurso em 4 fases: premonitória, aura, dor de cabeça e pós-drome. Essa última caracteriza-se pela dita “ressaca da enxaqueca”, cansaço, sonolência e sensibilidade a barulhos (Aguilar-Shea et al., 2022).

2.1.1 Classificação das enxaquecas

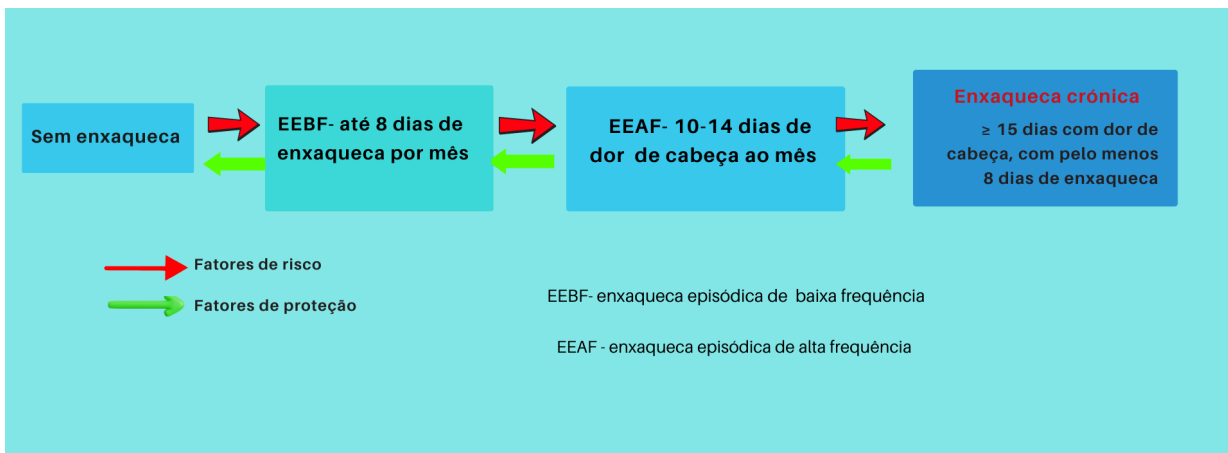
A enxaqueca pode se classificar quanto aos fatores causadores em: primária ou secundária (Ponnaiyan et al., 2024). A primária é causada por fatores apenas neurológicos, sem envolvimento de nenhuma outra causa, e normalmente é precedida por aura (Puleda et al., 2023). Já a enxaqueca secundária pode estar relacionada com patologias de cabeça e pescoço, abuso de substâncias como os próprios medicamentos utilizados no tratamento de distúrbios vasculares e psiquiátricos, além de infecções no crânio, olhos, ouvidos, nariz, dentes e suas estruturas de suporte. Também são observados como fatores desencadeantes: estresse, desequilíbrios hormonais, alcoolismo, mudanças climáticas, estímulos sensoriais e tabagismo (Sceltzo et al., 2020).

Quanto à frequência podem ser definidas em Enxaqueca episódica (EE) ou Enxaqueca crônica (EC), a depender do número de dias por mês em que o doente é acometido pelas crises de dor. Para este cálculo, subtraem-se os dias com dor dos dias completamente sem dor ao mês. Idealmente o doente deve ter o seu próprio calendário de dor. Anotando-se, inclusive, os dias de zero dor. Esse quadro deve se repetir por mais de 3 meses para ser denominado como crônico (Almeijeira et al., 2017; Reyes et al., 2019, Aguilar-Shea et al., 2022).

A enxaqueca episódica (EE) define-se quando a recorrência de dor se dá por um período de, no máximo, 14 dias ao mês (Lin et al., 2022). Já a Enxaqueca crônica (EC) caracteriza-se por episódios recorrentes de dor por mais de 15 dias ao mês (Weatherall, 2015) e em pelo menos 8 dias, e os sintomas têm de ser específicos para EC, como pode ser visto na figura 2 (Torres-Ferrús et al., 2020).

Figura 2:

Representação esquemática dos ciclos de dor



Nota: Adaptado de “Migraine review for general practice”, de Aguilar-Shea, A. L., Membrilla MD, J. A., & Diaz-de-Teran, J. (2022). *Atención Primaria*, 54(2), 102208. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2021.10220>

Perturbações de dor crônica, tais como fibromialgia, dor nas costas e dor no pescoço são mais comuns em pessoas acometidas por EC do que EE. Quadros de dores não cefálicas podem ser úteis para identificar pessoas com EE em risco de desenvolver para EC, como também pessoas com EC em risco de EC persistente. Em doentes crônicos também podem-se observar maior ocorrência de doenças cardiovasculares em relação aos não crônicos, como por exemplo anginas, acidente vascular cerebral, colesterol alto e hipertensão arterial (Torres-Ferrús et al., 2020).

A terceira edição internacional de classificação das cefaleias define ainda como característica própria de enxaqueca, a presença ou ausência de um fenômeno denominado aura. Assim pode-se ter enxaqueca com aura ou sem aura (Weatherall, 2015; Puleda et al., 2023). Entende-se por aura um conjunto de sintomas transitórios do sistema nervoso central que podem preceder ou acompanhar a enxaqueca e alguns tipos de epilepsia. Podem ser visuais ou sonoros (Weatherall, 2015; Almeijeira et al., 2017).

Um terço dos doentes com enxaqueca relatam a presença da aura, sendo mais comum a aura visual (Deen et al., 2017).

A maioria dos pacientes com aura visual típica de enxaqueca tem uma aura bifásica antes da dor de cabeça, começando com um escotoma (visão embaçada) ou presença

pontos de luz cintilantes que se originam do córtex visual primário, geralmente em metade do campo visual e pode durar entre 5 e 60 min (Shibata, 2022). O escotoma surge perto da fixação e aumenta gradualmente em arco com linhas zigue-zague, movendo-se para a periferia do campo afetado, seguido por escotoma em branco ou hemianopsia. Variações incluem distúrbios visuais como "névoa de calor" ou visão fraturada, embaçada. (Shams e Plant, 2011). A presença de aura aparece entre 30%-40% dos doentes com enxaqueca (Harriott et al., 2019) e parece ser resultado de uma depressão cortical disseminada, que é uma despolarização neural que se propaga pelo córtex cerebral associada a oligoemia, diminuição do fluxo sanguíneo no cérebro (Vgontzas e Burch, 2018).

A EC é três vezes mais comum em mulheres do que em homens (18,9% e 9,8%, respectivamente), com picos de prevalência entre 18-29 e 40-49 anos e estima-se que 2,5% dos pacientes com EE desenvolvem EC anualmente, mas poucos experimentam sair do quadro de EC para a EE (Torres-Ferrús et al., 2020)

Graham e Wolff, em 1938, observaram que a gravidade da enxaqueca diminuiu após a injeção de tartarato de ergotamina à medida que a amplitude da pulsação da artéria temporal diminuiu. Eles perceberam que serotonina era a molécula causal e, por produzir efeitos constritivos nos vasos sanguíneos, o fluxo sanguíneo cerebral local diminuiu, provável causa da aura. Após a recaptação ou metabolização desta serotonina, os vasos sanguíneos contraídos dilatam-se, induzindo a dor da enxaqueca. (Shibata, 2022).

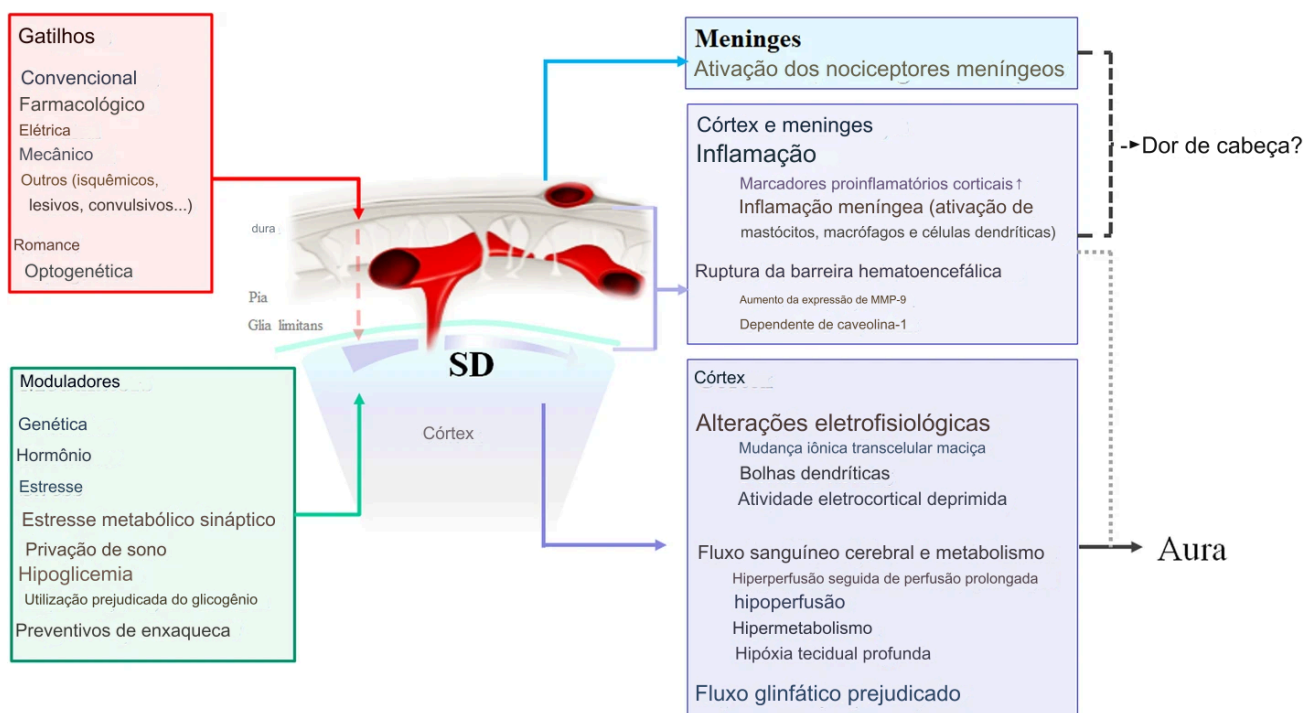
A teoria trigeminovascular da fisiopatologia da enxaqueca foi proposta por Moskowitz, em 1984 (Shibata, 2022). Segundo essa teoria, o complexo trigeminal é a origem primária das enxaquecas. A estimulação deste nervo provoca dilatação vascular e a inflamação neurogénica também contribui para os sintomas da enxaqueca (Shibata, 2022 ; Cui et al., 2014).

A teoria da despolarização cortical sugere que uma onda de despolarização elétrica se espalha pelo córtex cerebral, deprimindo a função de certas áreas do cérebro à medida que se move sobre elas. Isto leva à libertação de mediadores inflamatórios que irritam as raízes dos nervos cranianos, particularmente o nervo trigêmeo (Cui et al., 2014). Este

nervo conduz os impulsos que levam à sensação na maior parte da cabeça e do rosto. A teoria da despolarização é apoiada pela tomografia de emissão de positrões que mostra a propagação da despolarização a começar cerca de 24 horas antes de um ataque de dor. À medida que o ataque ocorre, uma grande parte do cérebro é envolvida, o que geralmente inclui o hipotálamo. No entanto, a teoria não explica a causa da excitação do nervo trigêmeo (Coppola et al., 2020).

A ativação neurotrigeminal mediada pela despolarização cortical é um componente crítico da dor da enxaqueca, e leva à liberação periférica de neuropeptídeos que aparentemente ligam a aura da enxaqueca ao episódio de dor, como pode ser visto na figura 3 (Harriott et al., 2019).

Figura 3
Esquema de ativação trigeminal.



Nota: Adaptado de “Spreading depression as a preclinical model of migraine”, de Harriott, A. M., Takizawa, T., Chung, D. Y., & Chen, S. P. (2019). In Journal of Headache and Pain (Vol. 20, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-1001-4>

A presença da alodínia é bastante comum em doentes com EC. Além disso, vários mecanismos moleculares têm sido indicados como estando envolvidos na patogênese da EC, como o peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP), fundamental na

vasodilatação e indução de processos inflamatórios na dura máter e gânglio trigeminal. Também a serotonina (5-HT) e o polipeptídeo ativador da adenilato ciclase hipofisária (PACAP) (Su et al., 2018).

A presença do CGRP tem sido considerado um elemento chave na fisiopatologia da enxaqueca há bastante tempo. Pesquisas recentes na neurociência molecular começaram a esclarecer os mecanismos específicos pelos quais o CGRP contribui para a enxaqueca, demonstrando que o CGRP ao ser estimulado pelo fator de necrose tumoral- α (TNF- α), é liberado dos neurônios trigeminais, juntamente com mediadores pró-inflamatórios que, por sua vez, potencializa a síntese de CGRP, o que pode prolongar o estado de dor por até 72 horas e que tratamentos para enxaqueca podem reduzir essa liberação e inibir sua transcrição (Durham, 2006). Ensaios clínicos têm mostrado que os Gepants e os anticorpos monoclonais contra o CGRP e o recetor CGRP estão todos a apresentar um alívio positivo da enxaqueca aguda e crónica, porém o seu desenvolvimento clínico foi temporariamente interrompido devido à toxicidade hepática produzida em pelo uso contínuo dos primeiros medicamentos. Atualmente, encontra-se em fase de teste, o ubrogepant, que supostamente não apresenta o problema da toxicidade. (Edvinsson, 2017)

A serotonina é um neurotransmissor que compõe o sistema serotoninérgico que atua no cérebro para regular vários processos fisiológicos. Está envolvido na regulação do humor, nos padrões de sono e no controlo do apetite, entre outras funções. É também conhecida por ter impacto no bem-estar geral, criando um equilíbrio delicado no cérebro (Deen et al., 2017).

2.1.2 Doença periodontal

A DP é uma patologia que provoca resposta imune alterada aos microorganismos invasores, o que desencadeia liberação de mediadores inflamatórios (como citocinas, quimiocinas e enzimas proteolíticas) capazes de provocar a destruição progressiva dos tecidos periodontais, culminando, se não tratada, na perda do dente. A DP foi encontrada entre 80% e 95% em levantamentos comunitários e estima-se que pelo menos 10% a 15% da população mundial pode desenvolver doença periodontal crónica (DPC) (Chen et al., 2023).

2.1.2.1 Gengivite

A fase inicial da doença periodontal é caracterizada por inflamação gengival como resposta ao acúmulo de placa bacteriana nos dentes e denomina-se gengivite. É um quadro reversível com higiene oral adequada, pois a inflamação ainda não afeta as estruturas de suporte mais profundas. Caso não seja controlada, tende a evoluir para periodontite (Preethanath et al., 2020; Ponnaiyan et al., 2024)

2.1.2.2 Periodontite

A inflamação se estende ao periodonto dando início à perda óssea. À medida que a doença avança, ocorre uma perda óssea mais significativa e as bolsas periodontais se aprofundam ainda mais, o que se pode chamar de Periodontite Moderada. Nessa fase, o ligamento periodontal e osso já começam a colapsar, e sua progressão leva à Doença periodontal crônica ou periodontite crônica que é o estágio mais grave, com extensa perda óssea, bolsas periodontais profundas e não raro, ocorre a perda do dente (Tonetti, Greenwell e Kornman, 2018). Nessa fase, os leucócitos são acionados pelo sistema imunológico para a liberação de mediadores pró-inflamatórios, como por exemplo as citocinas, que exercem papel fundamental na fase crônica da doença. Apesar de sabido que a DPC tem na inflamação condição fundamental para seu progresso, este é potencializado pela ativação do sistema de defesa e o grau de exacerbação dependerá das condições de respostas imunológicas do organismo de cada pessoa (Martínez-García e Hernández-Lemus, 2021).

2.2.2.1 Classificação atual

Para tentar perceber os fatores desencadeantes da DP, muitos estudos têm levantado uma importante associação entre citocinas, originadas de neutrófilos e outras células de defesa, em diferentes estágios da doença periodontal, que parecem ter um papel substancial como elementos-chave centrais nas redes de citocinas em seu desenvolvimento (Reddahi et al., 2022).

A DP desenvolve-se a partir de uma disbiose, desequilíbrio metabólico na microbiota oral, composto principalmente por bactérias anaeróbias Gram-negativas presentes no biofilme. A partir daí pode haver estimulação das células que compõem o sistema

periodontal para liberarem os mediadores químicos em resposta às toxinas bacterianas. Esse processo leva à produção de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias essenciais para determinar o potencial da resposta inflamatória e dano aos tecidos periodontais. São elas: TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, e o ativador do receptor do ligante do fator nuclear kappa-B (RANK-L). Esse é um processo que pode desencadear processos inflamatórios sistêmicos pela disseminação desse patógenos pela corrente sanguínea (Martínez-García e Hernández-Lemus, 2021; Reddahi et al., 2022) Uma resposta inflamatória alterada aos biofilmes comensais pode desencadear a doença periodontal. Fatores genéticos e epigenéticos também desempenham um papel na disfunção dos neutrófilos polimorfonucleares, contribuindo para a perda de inserção periodontal e de dentes. (Sima e Glogauer, 2014).

Na nova classificação implementada em 2017 no *World Workshop* de 2017, a saúde clínica é definida de forma clara, clarificando as diferenças entre um periodonto intacto e um periodonto reduzido, trazendo um novo entendimento para os estágios de doenças periodontais e perimplantares. O termo “periodontite agressiva” foi retirado, e em seu lugar foi introduzido um sistema de estadiamento e classificação da periodontite. Este sistema se baseia principalmente na perda de inserção e de osso, classificando a doença em quatro estágios de gravidade (I, II, III ou IV) e em três graus de suscetibilidade à doença (A, B ou C). (Dietrich et al., 2019)

Ao examinar um doente periodontal devemos seguir um algoritmo para a avaliação clínica da doença periodontal induzida por placa, quais sejam: EBP – exame periodontal básico, SaS – sangramento à sondagem, PIM – padrão dos incisivos molares. Para um diagnóstico de periodontite deve-se observar perda óssea CAL/radiográfica em dois dentes não adjacentes que não pode ser atribuída a outras causas para além da periodontite. Avaliar o estado atual da doença como: atualmente estável: SaS<10%, PPD \leq 4 mm, sem SaS em locais de 4 mm; atualmente em remissão: SaS \geq 10%, PPD \leq 4 mm, sem SaS em locais de 4 mm; atualmente instável: PPD \geq 5 mm ou SaS em 4 mm (Dietrich et al., 2019).

2.1.3 Relação entre a saúde periodontal e as doenças sistêmicas

A DP é a doença mais comum em humanos e nos últimos anos, muita investigação tem-se concentrada a fim de entenderem-se os mecanismos subjacentes à doença periodontal e, em particular, na condição de equilíbrio que se cria entre o sistema imunitário e o biofilme bacteriano (Fiorillo et al., 2019). Pesquisas relacionam-na com patologias sistêmicas como diabetes, doenças cardiovasculares, artrites reumatóide, osteoporose além de, mais recentemente pesquisas procuram perceber sua relação com alguns distúrbios neurológicos (Ponnaiyan et al., 2024).

Vários mecanismos têm sido propostos para explicar a conexão entre DP e condições sistêmicas, o que parece incluir disseminação de agentes patogênicos periodontais e mediadores pró-inflamatórios através da corrente sanguínea (Su et al., 2024). Os maiores impactos da DP na saúde geral são, sem dúvida, dados através da indução de inflamação sistêmica, que pode acometer diversos órgãos. Compreender até que ponto condições inflamatórias orais podem ter influência na saúde sistêmica do ser humano e a influência genética do hospedeiro ainda constitui-se um desafio (Martínez-García e Hernández-Lemus, 2021).

A DP e a inflamação sistêmica crônica podem estar correlacionadas com a neuroinflamação e a doença de Alzheimer, além de outras doenças neurodegenerativas. Durante a periodontite crônica, os macrófagos pró-inflamatórios e os componentes bacterianos periodontais, ativam os recetores localizados em superfície das leptomeninges, que por sua vez ativam micróglia presente no cérebro para evocar neuroinflamação, o que pode contribuir para o início e progressão do Alzheimer, resultando em défices cognitivos (Wu e Nakanishi, 2014).

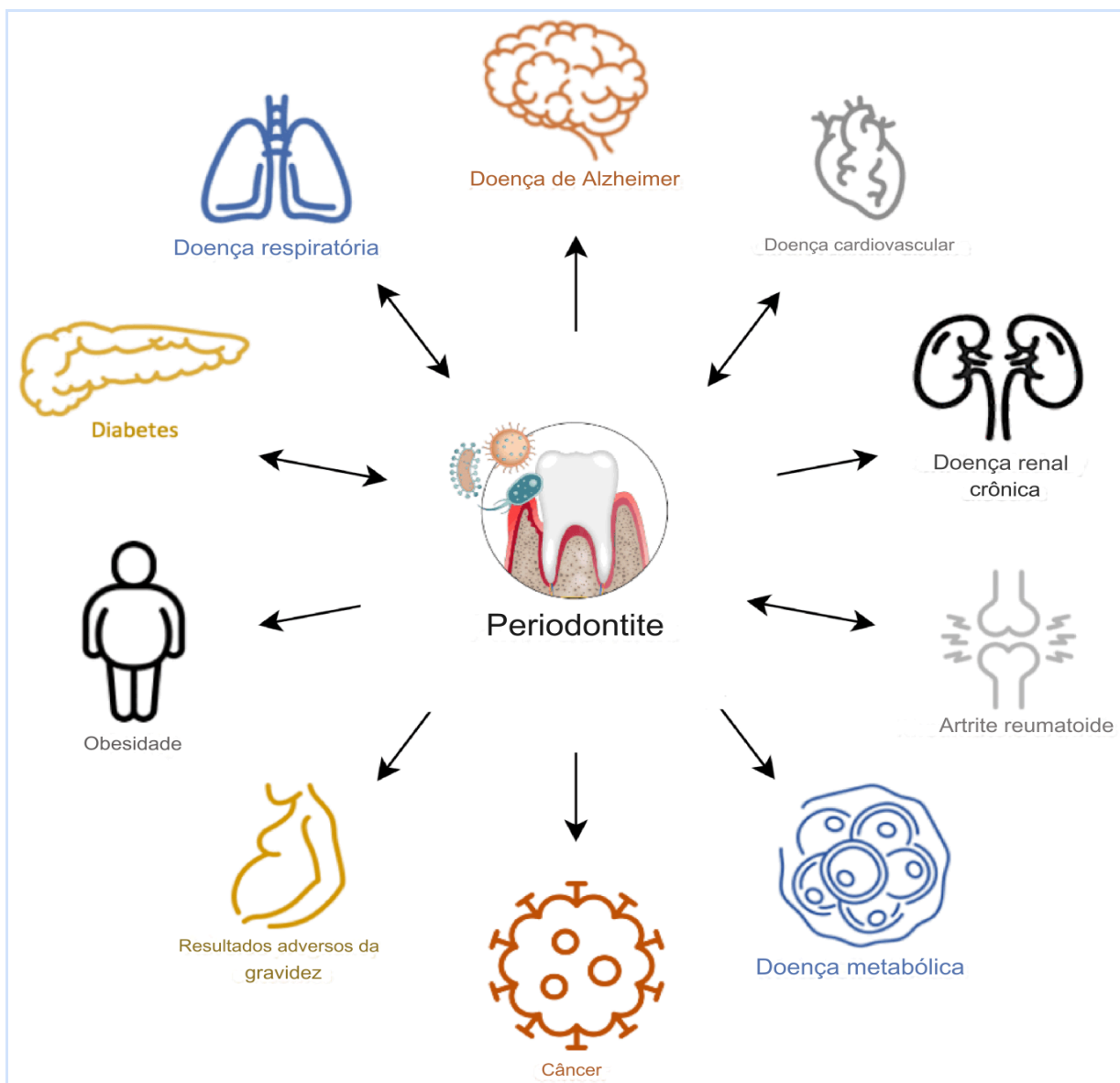
Em um estudo recente sobre a relação entre doenças coronarianas e periodontais, foi mostrado que níveis elevados de certos patógenos periodontais, incluindo *Actinomyces actinomycetemcomitans* e *P. gingivalis*, estão significativamente associados a doenças cardiovasculares. Esses patógenos podem danificar as células endoteliais musculares lisas, prejudicando a função das mesmas e interferindo na vasodilatação. Essa relação ficou ainda mais evidente em estudos de coorte, que demonstraram um significativo comprometimento na dilatação mediada pelo fluxo em doentes com DPC (Fiorillo et al.,

2019). Este mesmo autor cita relação da periodontite com Câncer gástrico e pancreático, doenças reumáticas como a artrite reumatóide, Diabetes, além de acelerar a síndrome da imunodeficiência adquirida em doentes infectados. O elo de mecanismo plausível para a associação entre periodontite e doenças neurodegenerativas é a interação entre inflamação periodontal e neuroinflamação. Três vias hipotéticas são vistas na literatura: humoral, neuronal e celular. Sendo que, patógenos periodontais como a *Porphyromonas gingivalis* tem papel claro nesse processo. Idade, gênero, raça, tabagismo, ingestão de álcool, nutrição, atividade física, status socioeconômico, estresse, comorbidades médicas e genética foram identificados como fatores de risco comuns para periodontite e doenças neurodegenerativas (Plachokova et al., 2024).

Em resumo, patógenos periodontais, principalmente anaeróbios Gram-negativos, induzem à inflamação gengival, que ao desenvolver as bolsas periodontais, criam estado adequado para a sobrevivência e expansão desses patógenos, que por sua vez, potencializam a inflamação gengival, desenvolvendo um círculo vicioso de inflamação crônica de baixo grau. Essa inflamação local de baixo grau é responsável por disseminar inflamação de forma sistêmica a sítios distantes (figura 4), por meio de mecanismos diretos (ou seja, bactérias, seus produtos tóxicos e citocinas locais, como IL-6, IL-1 β e TNF- α entram na corrente sanguínea ou de forma indireta, nomeadamente pela resposta imune do hospedeiro; imunidade inata e adquirida (Plachokova et al., 2024) .

Figura 4

Doenças sistêmicas que têm ligação com a DP baseado em estudos já publicados



Nota: Adaptado de “Periodontitis: A Plausible Modifiable Risk Factor for Neurodegenerative Diseases? A Comprehensive Review”, de Plachokova, A. S., Gjaltema, J., Hagens, E. R. C., Hashemi, Z., Knüppe, T. B. A., Kootstra, T. J. M., Visser, A., & Bloem, B. R. (2024). In International journal of molecular sciences (Vol. 25, Issue 8). <https://doi.org/10.3390/ijms25084504>

2.1.4 Relação entre a periodontite e a enxaqueca

Uma quantidade considerável de dados sugere um aumento da ocorrência de problemas relacionados ao cérebro em pessoas com doenças orais inflamatórias. Durante muito tempo essas doenças foram estudadas de forma isolada. No entanto, achados recentes,

principalmente no campo da psiconeuroimunologia, mostraram que os sinais inflamatórios que surgem na periferia podem atingir áreas do cérebro responsáveis pela regulação do humor e do comportamento (Neupane et al., 2022).

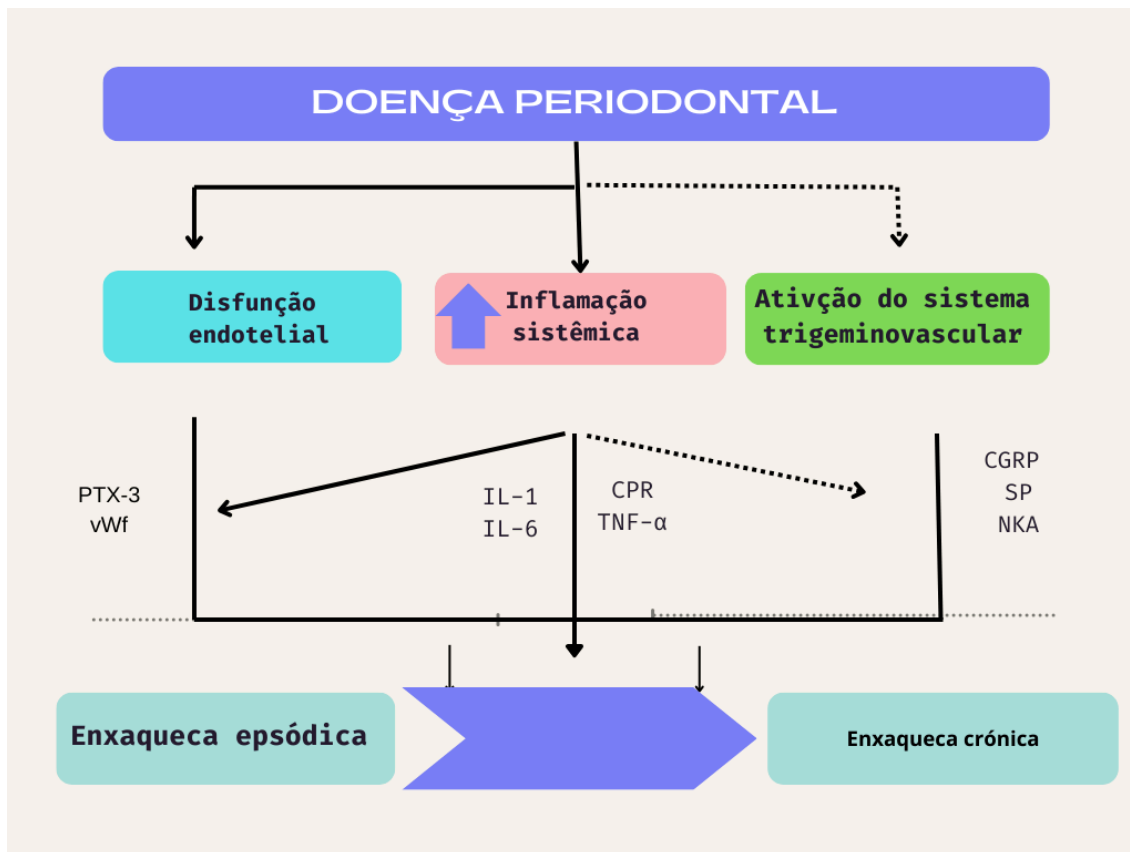
Os mecanismos de associação entre DPC e EC ainda são pouco esclarecidos. No entanto, alguns fatores podem explicar a ligação entre as duas doenças, entre eles o mecanismo de associação que envolve mediadores inflamatórios comuns entre as mesmas. O peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP), por exemplo, presente na DP tem sido associado como elemento chave na fisiopatologia da EC (Leira et al., 2019).

Além disso, as endotoxinas bacterianas (lipopolissacarídeos - LPS) que fazem parte da parede celular externa das bactérias Gram negativas periopatogênicas, liberadas na circulação sistêmica, causam um aumento na expressão de moléculas de adesão de leucócitos endoteliais e estimulam a liberação de altos níveis de mediadores pró-inflamatórios de macrófagos ou monócitos, como IL-1 β , IL-6, TNF- α , prostaglandina E2 e óxido nítrico são liberados em resposta aos LPS (Reddahi et al., 2022).

Durante o estado de inflamação periodontal, normalmente provocada por interação de periodontopatógenos e a resposta imunitária individual, ocorre a produção local de citocinas e reagentes de fase aguda (por exemplo, IL-1, TNF - α , PCR e IL-6) que são então disseminados sistemicamente pela ação de endotoxinas liberadas nesse processo. Este estado inflamatório crônico de baixo grau pode ser responsável pela hiperexpressão de biomarcadores neurogênicos (como ex., CGRP, SP, NKA) entre as crises de enxaquecas crônicas, tal como pode ser visualizado na figura 5 (Ameijeira et al., 2017).

Figura 5

Estado de inflamação periodontal e sua interação bioquímica com a enxaqueca



Nota: Adaptado de “Periodontal disease as a potential factor of migraine chronification”, de Ameijeira, P., Leira, Y., Blanco, J., & Leira, R. (2017). *Medical Hypotheses*, 102, 94–98. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2017.03.019>

2.2 - Metodologia

No presente estudo optou-se por uma revisão narrativa, visto tratar-se de um tipo de revisão de literatura que fornece uma visão abrangente e descritiva de um determinado tema ou campo de estudo,. Por ser mais flexível e interpretativa, permitiu sintetizar e discutir a literatura existente de maneira ampla e crítica, incluindo diferentes tipologias de estudos científicos (Canuto e Oliveira, 2020).

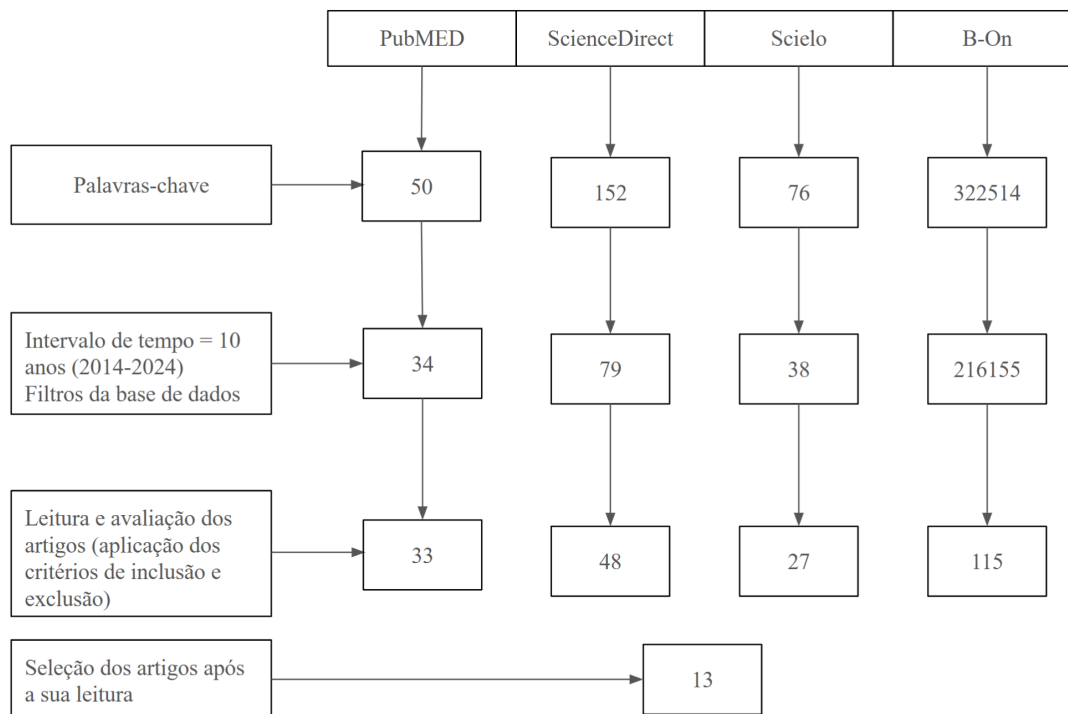
A questão de pesquisa foi formulada pela estratégia PECO: População (P) - Indivíduos com diagnóstico de enxaqueca; Exposição (E) – Exposição à inflamação periodontal comprovada em consulta de medicina dentária; Comparação (C) - Prevalência de enxaqueca em indivíduos sem doença periodontal diagnosticada; Outcome (O) - Avaliação do desenvolvimento e cronicidade da enxaqueca. Sendo assim, foi formulada a questão norteadora: existe relação entre a doença periodontal e o desenvolvimento da enxaqueca?

A pesquisa eletrônica foi realizada nas bases de dados PubMed, B-on, Scielo, Science Direct, com a combinação de descritores MESH (periodontal disease) AND (migraine) [MESH] OR (throbbing headache) [Key words]; (periodontitis) AND (migraine) [MESH] OR (throbbing headache) [Key words].

Foram definidos os seguintes critérios de inclusão: publicações escritas em Português e Inglês, com limite temporal dos últimos 10 anos (maio de 2014 a maio de 2024), de modo a reunir informações contundentes sobre os efeitos da doença periodontal no desenvolvimento da enxaqueca.

Para efeitos de exclusão na pesquisa, foram considerados artigos escritos em outras línguas que não as citadas, sem disponibilidade de artigo integral ou que cujo contexto não incidisse sobre a temática estudada. Também foram descartados estudos que incluíssem pacientes com cefaleias secundárias decorrentes de outras doenças crônicas. Foi escolhido o método PRISMA (Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-Análises), que é caracterizado como um conjunto mínimo de itens baseado em evidências para relatar estudos em revisões sistemáticas e meta-análises (Galvão et al., 2022). Dessa forma, foi montado o fluxograma presente na figura 6.

Figura 6
Fluxograma de resultados em PRISMA



2.3 - Resultados

A seleção das publicações encontradas seguiu o diagrama de PRISMA para revisões narrativas, onde foi feita inicialmente a pesquisa usando as palavras-chave e anotando quantas publicações apareciam nas bases de dados. Em seguida, foi realizada a triagem desses artigos, usando os filtros automáticos das próprias plataformas e inserindo de acordo com os critérios de inclusão e exclusão.

A primeira etapa da seleção dos artigos foi feita inserindo as palavras-chave, encontrando um total de 600.914 artigos (PubMed = 50; ScienceDirect = 152; Scielo = 76; B-On; 322.914. Em seguida, foi aplicado o filtro do tempo, onde foi selecionado o período de 10 anos, (PubMed = 34; ScienceDirect = 79; Scielo = 38; B-On = 216.000. Ao aplicar o critério Língua Português e Inglês e Full text: PubMed = 33; Science Direct = 48 (apliquei também o filtro Medicina e Dentária); Scielo = 27 e B-On = 115. A partir dos resultados obtidos nos filtros, foi feita exclusão dos artigos que não estavam associados ao tema deste estudo e, com ajuda do software Mendeley®, foram

excluídos os artigos que se encontravam duplicados nas bases de dados. Foram selecionados artigos com referência à periodontite, enxaqueca e relação entre ambas.

Na tabela 1 estão listadas 13 publicações nas bases de dados, que correlacionam as duas patologias, com seus títulos, autores, ano de publicação e resumo. Desses 13 estudos: 1 é estudo de caso clínico; 1 é sobre o papel da leptina como biomarcador na relação das duas doenças; 1 é estudo randomizado sobre a predisposição genética à periodontite e risco de enxaqueca; 2 são sobre as altas concentrações de procalcitonina em doentes acometidos por periodontite e EC; 2 são estudos transversais de larga escala associando DP com enxaqueca, sendo um deles pesquisa do tipo “autorreferida”; 1 é estudo de coorte de base populacional sobre o aumento de risco de enxaqueca em doentes com PC; 1 estudo transversal sobre a ligação da DPC com o aumento dos níveis de sTEAK e PTX3 em doentes com enxaqueca crônica; 2 revisões sistemáticas sobre a associação entre DP e EC; e 1 estudo sobre a DP como fator potencial de cronificação da enxaqueca.

Tabela 1:

Artigos selecionados para a revisão bibliográfica, sobre a relação entre Periodontite e Enxaqueca crônica

Auto r(es)	Ano	Título	Tipo de estudo	Amostra	Parâmetros avaliados	Principais conclusões
Leira et al	2017	The role of leptin as a biomarker in the relationship between periodontitis and chronic migraine	Controle de casos	150 pessoas em 2 grupos 1- com EC 2- controle	Seus objetivos foram: determinar a prevalência de periodontite em doentes com EC e avaliar sua influência nos níveis séricos de leptina.	A presença de DPC é maior em doentes com EC, e nestes, os níveis séricos de leptina apresentaram-se significativamente mais elevados, indicando uma ligação da periodontite na cronificação da enxaqueca e a importância da leptina nesse processo
Amejeira et al	2018	Association between periodontitis and chronic migraine: a case-control study	Estudo de casos	102 casos c/EC 91 pessoas s/EC ou qualquer outro distúrbio neural(controlo)	Confrontou os grupos da amostra nos quesitos idade, grau de instrução e gênero. Questionário sobre: peso, tabagismo, diabetes, bruxismo, histórico de hipertensão, stress, asma e fibromialgia. Todos com algum grau de DP, de leve a severa. O objetivo foi avaliar as similaridades desses fatores nas duas patologias.	No grupo com EC, o grau de envolvimento periodontal foi mais significativo, com mais variáveis no quadro periodontal. Fatores como depressão, obesidade e baixo nível de escolaridade também foram considerados relevantes para a cronificação da enxaqueca, além de observarem elevação de leptina e proCT. Mas, a DP independe do grau de instrução. Os autores concluem que a DPC pode ser um fator de

						risco significativo ao avaliarmos doentes com EC. 58,8% destes tinham DP.
Leira et al	2018	High serum procalcitonin levels in patients with periodontitis and chronic migraine	Estudo transversal	138 pessoas 4 grupos: 1-totalmente saudáveis; 2-sistemicamente saudáveis com DP; 3-saúde periodontal com EC e 4-doentes com EC+DPC	Objetivo avaliar se a DPC interfere nos níveis de proCT em pacientes com EC	O grupo com EC + DPC apresentou níveis mais elevados de proCT em relação aos demais, No grupo com EC e periodontalmente saudáveis, foi mais significativo do que em totalmente saudáveis. Quem só apresentava EC ou DPC não se verificou diferença entre si, nem em relação aos totalmente saudáveis. Em conclusão, doentes com EC e DPC têm níveis séricos de proCT significativamente mais altos do que doentes com apenas EC, apenas DPC ou indivíduos totalmente saudáveis. A DPC contribui independentemente, sendo assim, pode ser um fator de cronificação da enxaqueca.

Leira et al	2019	Periodontal inflammation is related to increased serum calcitonin gene-related peptide levels in patients with chronic migraine	Estudo de caso contole	102 pacientes com enxaqueca e 77 indivíduos controle Total 179	Explorou a ligação entre a inflamação periodontal e os níveis do CGRP em pacientes que sofrem de EC. Os grupos foram pareados por idade e gênero. Os pesquisadores avaliaram os parâmetros periodontais e calcularam a área de inflamação periodontal (PISA) para medir o grau da inflamação. Amostras de sangue foram coletadas para determinar os níveis de CGRP, IL-6 e IL-10. Esse método permitiu uma investigação detalhada da relação entre a inflamação periodontal e os níveis de CGRP em pacientes EC	Como resultado encontraram uma associação significativa entre a inflamação periodontal e níveis elevados de CGRP nos pacientes com EC, com aqueles diagnosticados com periodontite apresentando concentrações mais altas de CGRP e IL-6. A análise estatística indicou que a saúde periodontal pode afetar tanto a gravidade quanto a frequência das crises de enxaqueca. As conclusões ressaltam a relevância de considerar a saúde periodontal no tratamento da enxaqueca crônica, sugerindo uma colaboração mais estreita entre MD e neurologistas.
Leira et al	2019	Self-reported periodontitis and migraine: results from a multicenter, cross sectional survey in Spain	Estudo transversal multicêntrico	Incluiu pacientes diagnosticados com enxaqueca atendidos em 12 Unidades de Cefaleia na Espanha e teve como principais objetivos avaliar a prevalência de periodontite (DP) em pacientes com enxaqueca e investigar a associação entre essas duas condições. A prevalência de periodontite foi avaliada por meio de um questionário de autorrelato, que coletou informações demográficas, características clínicas e a presença de comorbidades. Realizaram-se análises estatísticas para ajustar variáveis que pudessem confundir a relação entre periodontite e enxaqueca, como idade, sexo, nível educacional e comorbidades psiquiátricas.	Os resultados mostraram uma proporção significativa de doentes com enxaqueca relatando ter periodontite, sugerindo que essa condição periodontal é comum entre esses indivíduos. Além disso, a análise revelou que a presença de periodontite estava associada a um aumento do risco de enxaqueca crônica, mesmo após ajustes para fatores de confusão	

Leira et al	2019	Severe periodontitis is linked with increased peripheral levels of sTWEAK and PTX3 in chronic migraineurs	análise transversal	94 casos de EC divididos pela severidade de DP 1- leve 2- média 3- severa	Investigaram o grau de envolvimento da DP nos processos de inflamação vascular sistêmica e seu poder de ativação da EC	Os resultados sugerem uma ligação entre periodontite severa e inflamação sistêmica em pacientes com EC. Os biomarcadores sTWEAK e PTX3 podem indicar essa conexão, apontando para uma possível exacerbação da enxaqueca devido à periodontite.
Huang et al	2021	Increased Risk of Migraine in Patients with Chronic Periodontitis : A Population-Based Cohort Study	Coorte longitudinal	136.564 indivíduos: 68.282 c/DPC e 68.282 no grupo controlo s/ DP	Analisou potenciais fatores de risco à enxaqueca, como género, ansiedade, insónia, AVC, hiperlipidemia, além dos mediadores inflamatórios comuns à EC e DPC, com acompanhamento de até 13 anos, buscando perceber se doentes com DPC teriam mais chances de desenvolver EC	Os resultados indicaram que indivíduos com DPC apresentaram um risco significativamente maior de desenvolver enxaqueca em comparação com aqueles sem DPC, fato mais observado em mulheres do que homens, sugerindo que o género pode ser um fator relevante na relação entre DPC e enxaqueca. As conclusões do estudo sugerem que profissionais de saúde devem considerar a saúde bucal como um fator importante na avaliação e tratamento de pacientes com enxaqueca, destacando a necessidade de uma abordagem integrada entre dentistas e

						médicos. Esses achados ressaltam a importância de monitorar a saúde periodontal em pacientes que sofrem de enxaqueca e podem influenciar práticas clínicas futuras.
Mohammed et al	2022	The Association Between Periodontal Disease and Chronic Migraine: A Systematic Review	Revisão sistemática	—	Revisão detalhada de 8 publicações sobre a ligação entre DPC e EC	A doença periodontal foi identificada como um potencial fator de risco para a cronicidade das enxaquecas, devido à inflamação e aos mediadores inflamatórios gerados durante a doença periodontal. Principais ligantes entre as doenças: leptinas, proCT, e peptídeos relacionados à calcitonina (CGRPs), PTX3 e sTWEAK). Dos 8 artigos, apenas 1 não encontrou relação significativa entre as doenças

Chen et al	2023	Association of periodontal disease with migraine: A large-scale community-based cross-section astudy	Estudo transversal	66.109 no total 4.618 c/Enxaqueca e 61.491 controlo(s/e nxaqueca) 60.360 c/DP	Incluiu-se o fator genético na predisposição para enxaqueca. Um dado importante, já que 42% dos casos de enxaqueca são de origem hereditária. Então, fez-se esse estudo com cálculo de risco poligênico em substituição ao fator genético; questionário, exames de sangue para testes bioquímicos e virológicos, exame de urina e também, antropométricos.	Concluíram que pessoas com fator de risco elevado tinham mais enxaqueca, mas esse mesmo fator não se relacionava quando em comparação com DP. O grupo de participantes com menor grau de predisposição genética tinha mais casos de DP. Doentes com DP têm mais chance de desenvolver EC, independentemente da predisposição genética.
Dholakia et al	2023	The association between migraines and periodontal disease: A systematic review of clinical studies	Revisão sistematizada	---	Pesquisou a ligação de mediadores inflamatórios com enxaqueca e DP através do risco de viés Minors ROB	Na sua pesquisa, todos os estudos ligaram positivamente a DPC como fator que contribui para as enxaquecas. Compartilham elementos em comum e podem ser fator de predisposição uma para a outra. No entanto, são necessários futuros estudos padronizados para compreender a verdadeira relação a nível clínico e molecular, para melhorar a gestão de doentes com EC. Citou alguns limitadores dos estudos como fatores que podem comprometer os resultados.

Zhao et al	2023	Genetic Predisposition to Periodontitis and Risk of Migraine: A Two-Sample Mendelian Randomization Study	Estudo randomizado	17.353 casos de periodontite e 28.210 controles; a 1.072 casos de enxaqueca e 360.122 controles, todos de ascendência europeia.	O principal objetivo desse estudo foi investigar a relação causal entre a periodontite e a enxaqueca, utilizando a abordagem de randomização mendeliana. Buscou explorar a relação causal entre a periodontite e a enxaqueca, utilizando dados genéticos de estudos de associação genômica. Sete polimorfismos de nucleotídeo único foram utilizados como variáveis instrumentais para a periodontite, e métodos como o método de peso inverso e análises de sensibilidade foram aplicados para explorar a associação entre as duas condições.	Os resultados da análise não encontraram evidências significativas de uma relação causal entre a periodontite e a enxaqueca, sugerindo que a periodontite não parece ser um fator de risco causal para o desenvolvimento de enxaqueca, nem vice-versa. Não vê importância na prevenção de DP quando relacionada à enxaqueca
Ponnay et al.	2024	Exploring the Potential Consortium of Migraine and Periodontitis	Revisão narrativa	---	Esmiçar através da revisão, quais são os mecanismos fisiopatológicos entre a DP e doenças sistêmicas, incluindo a enxaqueca.	Esse trabalho enumera indícios de que citocinas presentes na DP cheguem de forma sistêmica aos vasos cerebrais, e por ativação do sistema neurogeminovascular, levam a quadros de enxaqueca e sua cronificação, sendo o CGRP o principal elo entre DP e EC. A enxaqueca é predominantemente precipitada por desequilíbrio neuroquímico, no entanto, o papel das alterações vasculares e o efeito do componente pró-inflamatório exercido pela DP não podem ser negados. Apesar disso, não vê respaldo na afirmação que esta seja uma condição causal definida. Ressalta a importância do controle periodontal para amenizar os efeitos sistêmicos dos agentes patogênicos e mediadores pró-inflamatórios liberados na DP e

					ênfatiza a importância do preparo adequado do MD na conduta de diagnóstico e tratamento de doentes com enxaqueca, assim como neurologistas estejam cientes da DP como possível fator causal, e que haja diálogo entre as especialidades para melhor diagnóstico e acompanhamento terapêutico.
2024					
Tsimpiris et al	Association of chronic periodontitis with chronic migraine: A systematic review and meta-analysis	Revisão sistemática	522 total 296 c/ EC 226 saudáveis. Entre os doentes com EC, 173 tinham DPC, e assim como 75 dos controles saudáveis	Incluiu apenas estudos observacionais, como caso-controle e coorte, que apresentassem critérios diagnósticos claros para DPC e EC. Objetivaram esclarecer a prevalência de DP em doentes com EC, em comparação aos controles.	A análise estatística revelou que pacientes com EC têm 2,82 vezes mais chances de serem diagnosticados com DPC em comparação com controles saudáveis. Apontou para uma possível inter-relação entre as duas condições e destacou a importância de considerar a saúde periodontal no tratamento de pacientes com EC, sugerindo que profissionais de saúde devem adotar uma abordagem abrangente tanto no diagnóstico quanto na terapia. Concluiu-se que a alta prevalência de DPC entre pacientes com EC reforça a necessidade de uma maior atenção à saúde periodontal como parte no tratamento da enxaqueca.

DP- doença periodontal; **DPC-** doença periodontal crónica; **EC-** enxaqueca crónica; **proCT-** procalcitonina; **PTX3-** pentraxina; **PISA-** área de tecido periodontal inflamado; **AVC-** acidente vascular cerebral; **sTWEAK-** Fator de Necrose Tumoral Fraco Indutor de Apoptose; **CGRP-** peptídeo relacionado ao gene da calcitonina; **IL-6-** interleucina-6; **IL-10-** interleucina-10; **MD-** médico dentista

2.4 - Discussão

Estudos cada vez mais têm-se direcionado a perceber se há relação entre DPC e a cronificação da enxaqueca. Se sim, como se explica essa relação. Todos os estudos aqui analisados concluem que certos mediadores inflamatórios liberados durante os episódios de enxaqueca podem contribuir para a ativação e sensibilização dos nociceptores periféricos. E que esses mediadores são respostas à liberação sistêmica de periopatógenos. Segundo Huang et al (2024), pesquisas indicam uma resposta inflamatória exacerbada durante as crises de enxaqueca, evidenciada por níveis elevados de PC-R, interleucinas (ILs), FNT- α e PTX3 na circulação sanguínea desses indivíduos. Além disso, estudos mostram que os níveis de PTX3 e sTWEAK aparecem aumentados em pacientes com EC e conclui que doentes periodontais têm mais chances de desenvolver EC. Um estudo de Leira de 2019, encontrou uma forte associação entre o CGRP, PISA e Il-6 . O grau de PISA, presente na DPC através dos LPS, eleva sistematicamente a produção de CGRP, que por sua vez, estimula a liberação de IL-6. Formas avançadas de periodontite apresentam alterações moleculares que se assemelham àquelas observadas na enxaqueca, como inflamação, disfunção endotelial e da resposta imunitária primária. Mediadores inflamatórios neurogênicos envolvidos na enxaqueca também estão sobre-expressos no fluido crevicular gengival e na mucosa de pacientes com DP, sugerindo a associação e correlação positiva entre ambas através de diferentes biomarcadores e mediadores inflamatórios (Mohammed et al., 2023). Perceber o grau de relação entre essas duas doenças ainda é alvo de muitas dúvidas. Muitos autores citam a neuroinflamação como elemento importante na fisiopatologia da enxaqueca, que é um distúrbio neurogeminovascular complexo. (Kursun et al., 2021)

Para Almeijera et al (2018), há uma possível ligação entre essas doenças provocada pelo aumento de leptina e procalcitonina (proCT) circulantes. Portadores de DPC têm maiores níveis desses biomarcadores em crises de enxaqueca. A proCT é um polipeptídeo precursor de 116 aminoácidos da calcitonina, um hormônio regulador do cálcio no sangue. Normalmente a Proteína C-reativa (PCR) é o monitor mais utilizado na análise de infecções sistêmicas, mas uma meta-análise recente demonstrou que a proCT é um marcador mais útil, pois sendo observado que em ataques de

enxaqueca, há um aumento no nível de proCT no soro, o que também ocorre nos quadros de periodontite, com resultados influenciados de acordo com a gravidade da DP (Huang et al., 2021 e Ponnayan et al., 2024) A elevação dos níveis séricos de leptina e proCT em doentes com DPC agravam a inflamação sistêmica em portadores de enxaqueca e pode aumentar o risco de cronificação da mesma. Quadros de epitélio periodontal inflamado e ulcerado foram encontrados com frequência nestes doentes (Dholakia et al., 2023). A leptina é um hormônio/citocina derivado de adipócitos, expresso durante inflamações e infecções e aumenta a produção de citocinas pró-inflamatórias, o que leva a crer que seja parte da resposta imune contra infecções ou lesões. Sua presença tem se revelado em estudos de enxaquecas e DPC, o que pode ser mais um fator de ligação entre essas 2 patogenias, pois foi encontrado elevação dos níveis séricos de leptina em pacientes acometidos por DPC (deteção no líquido crevicular e soro) e EC (Leira et al., 2017) Para Tsimpiris et al. (2024), há evidências diretas demonstrando o papel da leptina como um biomarcador chave da associação entre DP e EC . Segundo seus resultados, acredita-se que a EC esteja relacionada à hipersensibilidade do sistema sensorial trigeminal. Concluiu-se que a enxaqueca é uma dor nociceptiva causada por infecção neurogênica. Esse mesmo estudo cita que a PC-R e a pentraxina 3 (PTX3), que são superexpressos em pacientes periodontais, têm a capacidade de ativar os produtos do complemento, por exemplo. C3 e C4, através da via clássica, o que intensifica a resposta inflamatória local. O que também foi encontrado por Edvinsson (2017).

Isso aumenta a permeabilidade vascular e vasodilatação, levando ao recrutamento de células inflamatórias, o que, por sua vez, resulta em liberação excessiva de espécies reativas de oxigênio, interleucinas (ILs) e outros mediadores pró-inflamatórios, como IL-1 β , IL-8 e o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α). Alguns desses marcadores podem cair na corrente sanguínea e atingir órgãos distantes, contribuindo para infecções sistêmicas. Por exemplo, em doentes com acidente vascular cerebral isquêmico de pequenos vasos foram achados níveis elevados de PTX3 e fragmentos solúveis do indutor fraco de apoptose semelhante ao TNF- α , o sTWEAK (Indutor Solúvel de Apoptose Semelhante ao Fator de Necrose Tumoral) uma proteína membro da

superfamília FNT, envolvido em vários processos biológicos (Leira et al., 2020 e Zhao et al., 2023) inclusive doença periodontal (Preethanath et al., 2020).

Leira et al., (2020) em um estudo transversal, explora a relação entre periodontite severa e enxaqueca crônica, com ênfase em como a inflamação sistêmica pode conectar essas duas condições. Participantes com fatores que pudessem interferir na análise, como tratamento periodontal recente ou uso de antibióticos, foram excluídos.

Uma meta-análise realizada por Leira et al. (2019) incluiu 522 participantes, dos quais 296 eram doentes com EC e 226 controles sem EC. Entre os portadores de EC, 173 foram diagnosticados com PC, enquanto 75 controles tinham PC. Eles concluíram que as chances de presença de PC em pacientes com EC foram significativamente maiores em comparação com controles saudáveis. Segundo esse estudo, há mesmo uma ligação significativa entre EC e PC, possivelmente mediada pela inflamação e pela maior circulação de CGRP em portadores de EC, o que poderia contribuir para a compreensão dos mecanismos que levam à cronificação da enxaqueca em pacientes com periodontite crônica.

Zhao et al. (2023), em um estudo randomizado em 2 grupos controles para tentar perceber se há relação causal bidirecional entre DP e Enxaqueca, não encontraram resultados que justificassem essa teoria. Ponnayan et al., 2024 em uma revisão narrativa, também não encontrou embasamentos sólidos que comprovem de forma enfática a relação entre as duas patologias, apesar de constatar evidências razoáveis para acreditar que periodontite e enxaqueca estejam ligadas por mecanismos diretos e indiretos que não podem ser negados. Já uma revisão sistemática de Mohammed et al. (2023), concluiu haver fortes evidências da relação entre DP e EC. Segundo eles, alguns mediadores inflamatórios produzidos durante uma DP são também encontrados nas fases iniciais de crises de enxaqueca. Nesta relação positiva, a DP foi identificada como um potencial fator de risco para a cronificação da enxaqueca devido aos níveis sanguíneos elevados de leptinas, proCT, peptídeos relacionados com o CGRPs, PTX3 e Tumor Solúvel Fraco indutor de apoptose semelhante ao fator de necrose (sTWEAK).

Um estudo de larga escala realizado por Chen et al. (2023) na população de Taiwan, considerando variáveis como idade, gênero, nível de escolaridade, consumo de álcool,

índice de massa corporal (IMC), distúrbios psiquiátricos, hipertensão, doenças cardiovasculares e grupo de risco genético, uma abordagem mais robusta que contribuiu para ajustar os dados encontrados e fortalecer a solidez das conclusões. Foram analisados 66.109 participantes, dos quais 4618 sofriam de enxaqueca. Nos seus resultados, encontrou que pessoas com alta predisposição genética desenvolveram mais quadros de enxaqueca. E em contrapartida, quando associada à DP, esse fator foi inverso, ou seja, nestes doentes, o risco poligênico para enxaqueca era mais baixo. Comparados ao grupo controlo de participantes saudáveis, doentes com DP grave apresentaram níveis elevados de mediadores pró-inflamatórios, como IL-1, IL-6 e PCR, sugerindo que a periodontite pode induzir inflamação sistêmica e elevar o risco de distúrbios crônicos não transmissíveis. Assim como os demais estudos até aqui descritos, Chen e colaboradores concluíram que os periopatógenos presentes no epitélio subgingival doente e ulcerado, migram para a corrente sanguínea, assim como os polissacarídeos que são componentes bacterianos. Endotoxinas juntamente com antígenos bacterianos podem desencadear processos que possam justificar a suspeição de doença periodontal nas associações com enxaqueca.

Para Leira et al. (2019) a inflamação periodontal está associada ao aumento dos níveis circulantes de CGRP em episódios de EC. Em estudo envolvendo 172 participantes tentou perceber a conexão entre a inflamação periodontal e os níveis de CGRP em pacientes que sofrem de EC. A pesquisa incluiu os doentes em 2 grupos: com enxaqueca (n=102) e 77 indivíduos controlo, que foram pareados por idade e género. Amostras de sangue foram coletadas para determinar os níveis de CGRP, IL-6 e IL-10. Os resultados revelaram uma associação significativa entre a inflamação periodontal e níveis elevados de CGRP nos pacientes com EC, e aqueles diagnosticados com periodontite mostraram concentrações mais altas de CGRP e IL-6. O resultado indicou que a saúde periodontal pode afetar tanto a gravidade quanto a frequência das crises de enxaqueca. Ressaltaram em conclusão a relevância de considerar a saúde periodontal no tratamento da EC, sugerindo uma colaboração mais estreita entre MD e neurologistas.

Um estudo de controle de casos realizado por Leira et al. (2017) pesquisou dessa vez a importância da leptina na relação entre periodontite e EC. Nessa pesquisa realizada em 150 pessoas, divididas em um grupo saudável e outro com enxaquecosos crônicos,

encontraram níveis séricos de leptina mais elevados em portadores de periodontite em relação aos saudáveis. A periodontite seria um agente de cronificação da enxaqueca e a leptina, um biomarcador importante nesse processo. Um estudo transversal de Leira et al, em 2018 encontrou altos níveis séricos de proCT em doentes enxaquecosos com periodontite, em relação ao grupo controle. O estudo teve como objetivo investigar a relação entre níveis séricos de proCT, PC e EC. 138 indivíduos foram divididos em quatro grupos: saudáveis (n=37), com PC (n=19), com EC (n=34) e com ambas as condições ,EC+PC (n=48). A idade média dos participantes variou entre 43,3±9,9 anos no grupo saudável e 48,0±10,7 anos no grupo EC+PC. Os resultados mostraram que os níveis de proCT sérica foram significativamente mais altos nos grupos com periodontite e EC em comparação com o grupo saudável.

A presença de PC foi associada a um aumento na gravidade da enxaqueca, sugerindo que a inflamação periodontal pode ter um papel na exacerbação das condições de cefaléias. O estudo conclui que a saúde periodontal deve ser considerada como um fator relevante no manejo clínico de pacientes com EC, destacando a importância de uma abordagem multidisciplinar no tratamento dessas condições (Leira et al, 2018). Para esses autores, a DP está associada ao aumento dos níveis de CGRP nos quadros de EC, provavelmente devido à disseminação inflamatória sistêmica proveniente da periodontite. Aumento este também observado em Leptina e proCT, que chegam aos vasos sanguíneos cerebrais, prováveis potencializadores de dor e cronificação da enxaqueca. Assim, concluíram que pessoas com periodontite têm mais chances de desenvolver EC. Em conclusão, doentes com EC e PC têm níveis séricos de proCT significativamente mais altos do que doentes com apenas EC, apenas PC ou indivíduos totalmente saudáveis. CP contribui independentemente. Sendo assim, a PC pode ser um fator de cronificação da enxaqueca. Para corroborar suas pesquisas, num estudo liderado por Almeijeira et al. (2019) publicaram também uma pesquisa, cujo principal objetivo foi analisar a relação entre a PC e a EC em uma amostra pareada por idade e gênero. Os pesquisadores tinham a intenção de verificar se a PC poderia servir como um indicador de risco para a EC, uma vez que não existiam evidências anteriores que abordassem essa conexão. Encontraram uma associação significativa entre as duas doenças ao observarem que a presença de periodontite aumentava a probabilidade de

desenvolvimento de EC. Fatores como depressão e obesidade também foram considerados relevantes. Os autores concluem que a PC pode ser um fator de risco significativo ao avaliarmos doentes EC, e como todos os demais autores, sugerem novas pesquisas (Leira et al., 2019).

Ponnayan et al. (2024) também partilha dessa teoria e conclui em seu estudo que a disseminação direta de bactérias ou disbiose pode conduzir a alterações neurovasculares significativas e, por consequência, levar à enxaqueca, sendo a CGRP o fator de ligação patofisiológica entre as duas doenças. Entretanto reforça que esses achados apontam apenas para uma associação entre as doenças e não uma causalidade propriamente dita.

Uma outra vertente encontrada por Tsimpiris et al. (2024) sugere que a ligação causal entre DP e enxaqueca também pode estar relacionada a fatores microbianos, como o *Helicobacter pylori*, característica do trato digestivo, que está presente em mais da metade da população mundial, também detectada na saliva, placa bacteriana e mucosa oral.

Um dos objetivos deste estudo foi avaliar a importância do controle da DP como fator relevante na minimização dos danos sistêmicos provocados por seus patógenos. Alguns autores complementam seus achados chamando a atenção para esse aspecto e a importância da conduta do MD dentista no manejo periodontal e seu conhecimento das implicações sistêmicas da DP. Também é sugerido uma intercomunicação com os demais profissionais de saúde, para melhor diagnóstico e acompanhamento dos doentes. Huang et al (2021) sugerem que profissionais de saúde devem considerar a saúde bucal como um fator importante na avaliação e tratamento de pacientes com enxaqueca, destacando a necessidade de uma abordagem integrada entre dentistas e médicos. Ressaltam a importância de monitorar a saúde periodontal em pacientes que sofrem de enxaqueca. Observação semelhante foi feita por Ponnayan et al (2024), e enfatiza a importância do preparo adequado do MD na conduta de diagnóstico e tratamento de doentes com enxaqueca, assim como neurologistas estejam cientes da DP como possível fator causal, e que haja diálogo entre as especialidades para melhor diagnóstico e acompanhamento terapêutico. Mais enfático, Tsimpiris et al (2024), também destacou a importância de considerar a saúde periodontal no tratamento de pacientes com EC,

Relação entre a doença periodontal e a enxaqueca: coexistência independente ou fator de risco? Uma revisão narrativa

sugerindo uma abordagem abrangente tanto no diagnóstico quanto na terapia. Conclui dizendo que a alta prevalência de DP entre pacientes com EC reforça a necessidade de uma maior atenção à saúde periodontal como parte no tratamento da enxaqueca.

Em resumo, segundo Mohammed et al, (2023) os dentistas desempenham um papel vital na promoção da saúde bucal e na identificação de condições que podem impactar a saúde geral, como as enxaquecas crônicas. A conscientização e a colaboração entre profissionais de saúde são essenciais para melhorar os resultados dos pacientes.

3. Conclusão

Vários dos estudos concordam que a periodontite pode ter influência sobre a cronificação da enxaqueca, embora seus mecanismos causais ainda não estejam clarificados. Biomarcadores principais como a proCT, leptina e o CGPG podem ser responsáveis pela ativação trigeminal, após liberação sistêmica de agentes periopatogênicos. O fato é que a doença periodontal, especialmente a PC, através de bactérias como a *P. gingivallis* lançam mediadores químicos que alteram a morfologia da parede vascular e endotelial, e chegam a sítios distantes como órgãos e sistema neurovascular. Mas, outros aspectos muito importantes como hábitos, estilo de vida, uso ou não de medicamentos analgésicos com frequência nos casos de cefaléias recorrentes, ou a predisposição genética para enxaqueca, como fatores excludentes na pesquisa, precisam ser postos em discussão.

O que se aborda em unanimidade é a importância da cooperação entre médicos e dentistas no intuito de obterem-se diagnósticos mais precisos no tocante a quadros de enxaqueca. E que um controle efetivo da DP pode contribuir para uma menor disseminação de inflamação, evitando ou diminuindo riscos de enfermidades sistêmicas. A inflamação periodontal pareceu, em vários estudos, estar associada a um aumento dos níveis circulantes de CGRP em doentes com enxaqueca crônica, mas determinar se é fator causal principal, não ficou claro.

Apesar de várias evidências, mais pesquisas precisam ser efetuadas, com maior clareza e especificidade metodológica. É fato que ambas as doenças aqui abordadas têm alto impacto na qualidade de vida das pessoas, mas relativamente à enxaqueca, muitos são os fatores de desencadeamento e estes precisam ser muito bem analisados ao se tentar perceber o real causador da mesma. No entanto, parece razoável grifar que a prevenção de condições orais negativas pode ser um bom ponto de partida para o clínico alcançar uma boa saúde geral. Além disso, as manifestações orais podem ser úteis para diagnosticar precocemente algumas patologias, ou podem representar um dos primeiros passos de algumas patologias crônicas.

4. Referências bibliográficas

- Aguilar-Shea, A. L., Membrilla MD, J. A., & Diaz-de-Teran, J. (2022). *Migraine review for general practice. Atención Primaria, 54(2)*, 102208. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2021.102208>
- Ameijeira, P., Leira, Y., Blanco, J., & Leira, R. (2017). *Periodontal disease as a potential factor of migraine chronification. Medical Hypotheses, 102*, 94–98. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2017.03.019>
- Ayoobi, F., khalili, P., Jamali, Z., Moghaddam, S. E., Sardari, F., & Vakilian, A. (2024). *Association between DMFT and primary headaches: a study based on the Rafsanjan cohort study. BMC Oral Health, 24(1)*. <https://doi.org/10.1186/s12903-023-03815-0>
- Canuto, L. T., & Oliveira, A. A. S. de. (2020). *Métodos de revisão bibliográfica nos estudos científicos. Psicologia Em Revista, 26(1)*, 83–102. <https://doi.org/10.5752/P.1678-9563.2020v26n1p82-100>
- Chen, Y., Hu, K., Chan, C., Huang, C., Huang, Y., Wang, Y., Wang, S., Chen, S., & Lee, M. (2023). *Association of periodontal disease with migraine: A large-scale community-based cross-sectional study. Headache: The Journal of Head and Face Pain, 63(4)*, 539–548. <https://doi.org/10.1111/head.14491>
- Coppola, G., Parisi, V., di Renzo, A., & Pierelli, F. (2020). *Cortical pain processing in migraine. Journal of Neural Transmission, 127(4)*, 551–566. <https://doi.org/10.1007/s00702-019-02089-7>
- Cui, Y., Kataoka, Y., & Watanabe, Y. (2014). *Role of cortical spreading depression in the pathophysiology of migraine. Neuroscience Bulletin, 30(5)*, 812–822. <https://doi.org/10.1007/s12264-014-1471-y>
- Deen, M., Christensen, C. E., Hougaard, A., Hansen, H. D., Knudsen, G. M., & Ashina, M. (2017). *Serotonergic mechanisms in the migraine brain – a systematic review. Cephalalgia, 37(3)*, 251–264. <https://doi.org/10.1177/0333102416640501>
- Dholakia, S. B., Rao, P., Talluri, S., & Khan, J. (2023). *The association between migraines and periodontal disease: A systematic review of clinical studies.*

- Journal of Oral Biosciences*, 65(2), 137–145.
<https://doi.org/10.1016/j.job.2023.04.001>
- Dietrich, T., Ower, P., Tank, M., West, N. X., Walter, C., Needleman, I., Hughes, F. J., Wadia, R., Milward, M. R., Hodge, P. J., & Chapple, I. L. C. (2019). *Periodontal diagnosis in the context of the 2017 classification system of periodontal diseases and conditions – implementation in clinical practice. British Dental Journal*, 226(1), 16–22. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2019.3>
- Durham, P. L. (2006). Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) and Migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 46(s1). <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00483.x>
- Edvinsson, L. (2017). *The Trigeminovascular Pathway: Role of CGRP and CGRP Receptors in Migraine. Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 57(S2), 47–55. <https://doi.org/10.1111/head.13081>
- Fiorillo, L., Cervino, G., Laino, L., D’Amico, C., Mauceri, R., Tozum, T. F., Gaeta, M., & Cicciù, M. (2019). *Porphyromonas gingivalis, Periodontal and Systemic Implications: A Systematic Review. Dentistry Journal*, 7(4), 114. <https://doi.org/10.3390/dj7040114>
- Galvão, T. F., Tiguman, G. M. B., Sarkis-Onofre, R., Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., ... Moher, D. (2022). *A declaração PRISMA 2020: Diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. Epidemiologia e Serviços de Saude*, 31(2). <https://doi.org/10.5123/S1679-49742022000200033>
- Harriott, A. M., Takizawa, T., Chung, D. Y., & Chen, S. P. (2019). *Spreading depression as a preclinical model of migraine. Journal of Headache and Pain* (Vol. 20, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-1001-4>
- Huang, Y.-K., Yang, L.-C., Wang, Y.-H., Chang, Y.-C., Huang, Y.-K., Yang, L.-C., Wang, Y.-H., & Chang, Y. (2021). *Increased Risk of Migraine in*

- Patients with Chronic Periodontitis: A Population-Based Cohort Study.*
<https://doi.org/10.3390/ijerph>
- Könönen, E., Gursoy, M., & Gursoy, U. (2019). *Periodontitis: A Multifaceted Disease of Tooth-Supporting Tissues.* *Journal of Clinical Medicine*, 8(8), 1135. <https://doi.org/10.3390/jcm8081135>
- Kung, D., Rodriguez, G., & Evans, R. (2023). *Chronic Migraine.* *Neurologic Clinics*, 41(1), 141–159. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2022.05.005>
- Kursun, O., Yemisci, M., van den Maagdenberg, A. M. J. M., & Karatas, H. (2021). *Migraine and neuroinflammation: the inflammasome perspective.* *The Journal of Headache and Pain*, 22(1), 55. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01271-1>
- Leira, Y., Ameijeira, P., Domínguez, C., Leira, R., & Blanco, J. (2017). *The role of leptin as a biomarker in the relationship between periodontitis and chronic migraine.* *Journal of Clinical Periodontology*, 44(12), 1208–1214. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12819>
- Leira, Y., Ameijeira, P., Domínguez, C., López-Arias, E., Ávila-Gómez, P., Pérez-Mato, M., Sobrino, T., Campos, F., D’Aiuto, F., Leira, R., & Blanco, J. (2019). *Periodontal inflammation is related to increased serum calcitonin gene-related peptide levels in patients with chronic migraine.* *Journal of Periodontology*, 90(10), 1088–1095. <https://doi.org/10.1002/JPER.19-0051>
- Leira, Y., Ameijeira, P., Domínguez, C., López-Arias, E., Ávila-Gómez, P., Pérez-Mato, M., Sobrino, T., Campos, F., D’Aiuto, F., Leira, R., & Blanco, J. (2020). *Severe periodontitis is linked with increased peripheral levels of sTWEAK and PTX3 in chronic migraineurs.* *Clinical Oral Investigations*, 24(2), 597–606. <https://doi.org/10.1007/s00784-019-02950-9>
- Lin, Y.-K., Tsai, C.-L., Lin, G.-Y., Chou, C.-H., & Yang, F.-C. (2022). *Pathophysiology of Chronic Migraine: Insights from Recent Neuroimaging Research.* *Current Pain and Headache Reports*, 26(11), 843–854. <https://doi.org/10.1007/s11916-022-01087-x>

- Martínez-García, M., & Hernández-Lemus, E. (2021). *Periodontal Inflammation and Systemic Diseases: An Overview. Frontiers in Physiology, 12*. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.709438>
- Mohammed, M. M. A., Almayeef, D., Abbas, D., Ali, M., Haissam, M., Mabrook, R., Nizar, R., Eldoahji, T., & Al-Rawi, N. H. (2023). *The Association Between Periodontal Disease and Chronic Migraine: A Systematic Review. International Dental Journal, 73(4), 481–488*. <https://doi.org/10.1016/j.identj.2023.04.007>
- Neupane, S. P., Virtej, A., Myhren, L. E., & Bull, V. H. (2022). *Biomarkers common for inflammatory periodontal disease and depression: A systematic review. Brain, Behavior, & Immunity - Health, 21, 100450*. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2022.100450>
- Plachokova, A. S., Gjaltema, J., Hagens, E. R. C., Hashemi, Z., Knüppe, T. B. A., Kootstra, T. J. M., Visser, A., & Bloem, B. R. (2024). *Periodontitis: A Plausible Modifiable Risk Factor for Neurodegenerative Diseases? A Comprehensive Review. International journal of molecular sciences (Vol. 25, Issue 8)*. <https://doi.org/10.3390/ijms25084504>
- Ponnaiyan, D., Rughwani, R. R., Shetty, G., Mahendra, J., Victor, D. J., Thakare, K. S., & Reddy, N. S. (2024). *Exploring the Potential Consortium of Migraine and Periodontitis. International Journal of Dentistry, 2024, 1–8*. <https://doi.org/10.1155/2024/3559500>
- Preethanath, R., Ibraheem, W., & Anil, A. (2020). *Pathogenesis of Gingivitis. In Oral Diseases. IntechOpen*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.91614>
- Puleda, F., Silva, E. M., Suwanlaong, K., & Goadsby, P. J. (2023). *Migraine: from pathophysiology to treatment. Journal of Neurology, 270(7), 3654–3666*. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11706-1>
- Reddahi, S., Bouziane, A., Rida, S., Tligui, H., & Ennibi, O. (2022). *Salivary Biomarkers in Periodontitis Patients: A Pilot Study. International Journal of Dentistry, 2022, 1–9*. <https://doi.org/10.1155/2022/3664516>
- Reyes, A. J., Ramcharan, K., & Maharaj, R. (2019). *Chronic migraine headache and multiple dental pathologies causing cranial pain for 35 years: the*

- neurodental nexus. BMJ Case Reports*, 12(9), e230248.
<https://doi.org/10.1136/bcr-2019-230248>
- Rubino, E., Vacca, A., Govone, F., Gai, A., Boschi, S., Zucca, M., de Martino, P., Gentile, S., Pinessi, L., & Rainero, I. (2017). *Investigating the role of adipokines in chronic migraine. Cephalalgia*, 37(11), 1067–1073.
<https://doi.org/10.1177/0333102416665871>
- Scelzo, E., Kramer, M., Sacco, S., Proietti, A., Ornello, R., Parati, E. A., & Bersano, A. (2020). *Migraine and rare neurological disorders. Neurological Sciences*, 41(S2), 439–446. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04645-6>
- Shams, P. N., & Plant, G. T. (2011). *Migraine-like Visual Aura Due to Focal Cerebral Lesions: Case Series and Review. Survey of Ophthalmology*, 56(2), 135–161. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2010.07.005>
- Shibata, Y. (2022). *Migraine Pathophysiology Revisited: Proposal of a New Molecular Theory of Migraine Pathophysiology and Headache Diagnostic Criteria. International Journal of Molecular Sciences*, 23(21), 13002.
<https://doi.org/10.3390/ijms232113002>
- Sima, C., & Glogauer, M. (2014). *Neutrophil Dysfunction and Host Susceptibility to Periodontal Inflammation: Current State of Knowledge. Current Oral Health Reports*, 1(2), 95–103. <https://doi.org/10.1007/s40496-014-0015-x>
- Su, M., & Yu, S. (2018). *Chronic migraine: A process of dysmodulation and sensitization. Molecular Pain*, 14, 174480691876769.
<https://doi.org/10.1177/1744806918767697>
- Sun, B., Wang, Y., Wu, M., Feng, G., & Guo, T. (2024). *Key periodontal pathogens may mediate potential pathogenic relationships between periodontitis and crohn's disease. BMC Oral Health*, 24(1), 668.
<https://doi.org/10.1186/s12903-024-04425-0>
- Tonetti, Greenwell e Kornman (2018). *Staging and Grading Periodontitis. Journal of Periodontology*, 159-172.
- Torres-Ferrús, M., Ursitti, F., Alpuente, A., Brunello, F., Chiappino, D., de Vries, T., di Marco, S., Ferlisi, S., Guerritore, L., Gonzalez-Garcia, N., Gonzalez-Martinez, A., Khutorov, D., Kritsilis, M., Kyrou, A., Makeeva, T.,

- Minguez-Olaondo, A., Pilati, L., Serrien, A., Tsurkalenko, O. Lampl, C. (2020). *From transformation to chronification of migraine: pathophysiological and clinical aspects. The Journal of Headache and Pain*, 21(1), 42. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01111-8>
- Tsimpiris, A., Tsolianos, I., Grigoriadis, A., Tsimtsiou, Z., Goulis, D. G., & Grigoriadis, N. (2024). *Association of chronic periodontitis with chronic migraine: A systematic review and meta-analysis. Dentistry Review*, 4(2), 100083. <https://doi.org/10.1016/j.dentre.2024.100083>
- Vgontzas, A., & Burch, R. (2018). *Episodic Migraine With and Without Aura: Key Differences and Implications for Pathophysiology, Management, and Assessing Risks. Current Pain and Headache Reports*, 22(12), 78. <https://doi.org/10.1007/s11916-018-0735-z>
- Weatherall, M. W. (2015). *The diagnosis and treatment of chronic migraine. Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 6(3), 115–123. <https://doi.org/10.1177/2040622315579627>
- Wu, Z., & Nakanishi, H. (2014). *Connection Between Periodontitis and Alzheimer's Disease: Possible Roles of Microglia and Leptomeningeal Cells. Journal of Pharmacological Sciences*, 126(1), 8–13. <https://doi.org/10.1254/jphs.14R11CP>
- Zhao, Z.-N., Zhang, Z.-Q., Wang, Q.-Q., Zhao, B.-L., Wang, H., Ge, X.-J., & Yu, F.-Y. (2023). *Genetic Predisposition to Periodontitis and Risk of Migraine: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. Neurology and Therapy*, 12(4), 1159–1169. <https://doi.org/10.1007/s40120-023-00484-7>