

Variantes Polimórficas nos Genes miRNA-125a e miRNA-499a e sua Influência na Fisiopatologia da Migrânea

Pietra Morais Azi¹, Isabella Duarte Anelli², Rafaela Zaghini Junqueira Faenza³, Livia Schell de Carvalho⁴, Isadora Fernandes Cônsolo⁵, Valéria Aparecida Bello⁶

Resumo. A migrânea é uma cefaleia primária complexa e altamente incapacitante, cuja fisiopatologia envolve inflamação neurogênica, ativação trigeminal e liberação de substâncias como o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP). Entre os potenciais biomarcadores, os microRNAs destacam-se por sua relação com a regulação do CGRP e de vias inflamatórias. Polimorfismos nos genes miRNA-125a e miRNA-499a têm sido associados à suscetibilidade a doenças neurológicas e cardiovasculares, podendo influenciar o desenvolvimento e a expressão clínica da migrânea. O presente estudo teve como objetivo investigar a associação entre os polimorfismos rs12975333 do miRNA-125a e rs3746444 do miRNA-499a e a suscetibilidade à migrânea. Foram incluídos indivíduos com migrânea episódica e/ou crônica, com ou sem aura, e controles sem cefaleia, de ambos os sexos, entre 18 e 60 anos. Dados clínicos e demográficos foram obtidos por entrevista estruturada, e a genotipagem foi realizada por PCR em tempo real. A análise estatística utilizou o software SPSS v.17.0, considerando significância de 5%. Entre as 44 amostras analisadas, observou-se predominância do sexo feminino e associação significativa entre migrânea e hipertensão arterial sistêmica. No grupo com migrânea, os sintomas mais prevalentes foram fotofobia, fonofobia, náuseas e vômitos, sendo o subtipo episódico o mais frequente (60,9%). Todas as amostras válidas para o miRNA-125a apresentaram o mesmo genótipo, impossibilitando a análise de associação. O alelo G do miRNA-499a foi mais prevalente no grupo com migrânea, embora sem significância estatística. Embora não tenham sido observadas associações genéticas significativas, os achados reforçam a influência de fatores genéticos e epigenéticos na migrânea e destacam a necessidade de estudos funcionais e multicêntricos para elucidar seus mecanismos fisiopatológicos.

Palavras-chave: Migrânea. Cefaleia. MicroRNA. Epigenética.

DOI:10.21472/bjbs.v12n27-044

Submitted on:
10/22/2025

Accepted on:
10/27/2025

Published on:
11/11/2025



Open Access
Full Text Article



¹ Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), Londrina, Paraná, Brasil. E-mail: pietraazi@hotmail.com

² Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), Londrina, Paraná, Brasil. E-mail: isabellaanelli@hotmail.com

³ Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), Londrina, Paraná, Brasil. E-mail: rafaelazaghini@gmail.com

⁴ Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), Londrina, Paraná, Brasil. E-mail: liviaschellcarvalho@gmail.com

⁵ Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), Londrina, Paraná, Brasil. E-mail: isadorafernandesfra@gmail.com

⁶ Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), Londrina, Paraná, Brasil. E-mail: valeria.bello@pucpr.br

Polymorphic Variants in the miRNA-125a and miRNA-499a Genes and Their Role in the Pathophysiology of Migraine

Abstract. Migraine is a complex and highly disabling primary headache disorder whose pathophysiology involves neurogenic inflammation, trigeminal activation, and the release of substances such as calcitonin gene-related peptide (CGRP). Among potential biomarkers, microRNAs have emerged as relevant regulators due to their role in the modulation of CGRP and inflammatory pathways. Polymorphisms in the miRNA-125a and miRNA-499a genes have been associated with susceptibility to neurological and cardiovascular diseases, potentially influencing the development and clinical expression of migraine. This study aimed to investigate the association between the rs12975333 polymorphism of miRNA-125a and the rs3746444 polymorphism of miRNA-499a and migraine susceptibility. Individuals with episodic and/or chronic migraine, with or without aura, and headache-free controls of both sexes aged 18–60 years were included. Clinical and demographic data were obtained through structured interviews, and genotyping was performed by real-time PCR. Statistical analysis was conducted using SPSS v.17.0, with a significance level of 5%. Among the 44 samples analyzed, there was a predominance of females and a significant association between migraine and systemic arterial hypertension. The most prevalent symptoms among migraine patients were photophobia, phonophobia, nausea, and vomiting, with the episodic subtype being the most frequent (60.9%). All valid samples for miRNA-125a exhibited the same genotype, precluding association analysis. The G allele of miRNA-499a was more prevalent in the migraine group, although without statistical significance. Although no significant genetic associations were identified, the findings reinforce the influence of genetic and epigenetic factors in migraine and highlight the need for larger, multicenter and functional studies to further elucidate its pathophysiological mechanisms.

Keywords: Migraine. Headache. MicroRNA. Epigenetics.

Variantes Polim rficas en los Genes miRNA-125a y miRNA-499a y su Influencia en la Fisiopatología de la Migraña

Resumen. La migraña es una cefalea primaria compleja y altamente incapacitante, cuya fisiopatología implica inflamación neurog nica, activación trigeminal y liberación de sustancias como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). Entre los biomarcadores potenciales, los microARN se destacan por su papel en la regulación del CGRP y de las vías inflamatorias. Los polimorfismos en los genes miRNA-125a y miRNA-499a se han asociado con la susceptibilidad a enfermedades neurológicas y cardiovasculares, pudiendo influir en el desarrollo y la expresión de la migraña. El presente estudio tuvo como objetivo investigar la asociación entre los polimorfismos rs12975333 del miRNA-125a y rs3746444 del miRNA-499a y la susceptibilidad a la migraña. Se incluyeron individuos con migraña episódica y/o cr nica, con o sin aura, y controles sin cefalea, de ambos sexos, entre 18 y 60 años. Los datos clínicos y demográficos se obtuvieron mediante entrevista estructurada, y la genotipificación se realizó por PCR en tiempo real. El análisis estadístico se efectuó con el software SPSS v.17.0, con nivel de significación del 5%. Entre las 44 muestras analizadas, se observó predominio del sexo femenino y asociación significativa entre migraña e hipertensión arterial sist mica. En el grupo con migraña, los síntomas más prevalentes fueron fotofobia, fonofobia, náuseas y v mitos, siendo el subtipo episódico el más frecuente (60,9%). Todas las muestras válidas para el miRNA-125a presentaron el mismo genotipo, lo que impidió el análisis de asociación. El alelo G del miRNA-499a fue más prevalente en el grupo con migraña, aunque sin significación estadística. Aunque no se identificaron asociaciones genéticas significativas, los hallazgos refuerzan la influencia de factores genéticos y epigenéticos en la migraña y resaltan la necesidad de estudios funcionales y multic ntricos que aclaren sus mecanismos fisiopatológicos.

Palabras clave: Migraña. Cefalea. MicroARN. Epigenética.

INTRODUÇÃO

De acordo com o *Global Burden of Disease* de 2019, a migrânea é a segunda maior causa de incapacidade mundial e a primeira entre as mulheres jovens. É uma cefaleia primária sem origem estrutural definida, resultante de alterações fisiológicas no sistema nervoso que culminam na dor e sintomas associados (Steiner *et al.*, 2020; Messlinger *et al.*, 2019). No Brasil, apresenta alta prevalência e relevância clínica, afetando cerca de 15% da população e impactando as esferas pessoal, profissional e social. Além disso, o diagnóstico exclusivamente clínico e a limitação no acesso a tratamentos especializados dificultam o manejo e favorecem a progressão da doença. (Peres *et al.*, 2019).

A etiologia da migrânea é multifatorial, com forte componente genético e influência de fatores epigenéticos (Charles, 2018). Um mecanismo central é a ativação do gânglio trigeminal, que promove a liberação do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) e desencadeia processos inflamatórios e sensibilização neuronal (Messlinger *et al.*, 2019; Ashina, 2020).

Entre os potenciais biomarcadores em estudo, os microRNAs (miRNAs) se destacam como importantes reguladores pós-transcricionais da expressão gênica, atuando em crescimento, diferenciação e apoptose celular (Lu; Rothemberg, 2018). Alterações em miRNAs foram associadas à migrânea, tornando-os promissores para diagnóstico, prognóstico e desenvolvimento de novas terapias (Torres-Ferrús *et al.*, 2020; Fila, 2022). O miRNA-125a tem sido relacionado à regulação de vias inflamatórias, da sinalização trigeminal e resposta ao estresse celular (Dong *et al.*, 2014; Aczél, 2022). Além disso, o miRNA-499a tem sido descrito como apresentando uma relação negativa entre a presença de polimorfismos, principalmente o rs3746444, com troca de A>G, o qual tem sido associado à susceptibilidade a algumas doenças (Fawzy, 2021; Hong, 2019).

Portanto, sabe-se que a migrânea é altamente prevalente e incapacitante, porém ainda existem lacunas quanto ao papel das variantes genéticas na suscetibilidade, apresentação clínica e resposta terapêutica. Assim, a investigação desses biomarcadores pode contribuir para novas estratégias diagnósticas, terapias personalizadas e melhor qualidade de vida para os indivíduos acometidos.

Objetivo

O presente estudo tem como objetivo investigar as implicações de marcadores moleculares no perfil de suscetibilidade e nos desfechos clínicos de pacientes com migrânea, com foco nas variantes

genéticas do miRNA-125a e do miRNA-499a e suas associações com os diferentes subtipos e manifestações clínicas da doença.

METODOLOGIA

População de Estudo

O estudo foi composto por indivíduos com diagnóstico de migrânea episódica e/ou crônica, com ou sem aura, e indivíduos saudáveis (sem migrânea), de ambos os sexos, com idade entre 18 e 60 anos. Fatores como etnia e índice de massa corpórea foram controlados, e o diagnóstico de migrânea estabelecido de acordo com a Classificação Internacional de Cefaleias. Foram excluídos indivíduos com outras doenças neurológicas, psiquiátricas, inflamatórias e/ou infecciosas crônicas, bem como indivíduos com sintomas de infecções agudas no momento da coleta.

Seleção e Caracterização da amostra

Após as consultas de rotina, os pacientes foram convidados a participar da pesquisa, com breve explicação dos objetivos, riscos e benefícios. Após o consentimento livre e esclarecido, foram convidados a participar da coleta de amostras, realizada em sala apropriada por profissional habilitado (técnico), colaborador deste projeto.

A entrevista com os pacientes com migrânea foi composta pelos seguintes tópicos: dados demográficos (nome, idade, sexo e cor autodeclarada); presença de sintomas infecciosos no momento da coleta; critérios diagnósticos da migrânea com ou sem aura; temporalidade da migrânea: quantidade de dias de cefaleia por mês e idade de início da doença; características clínicas associadas; fatores desencadeantes da crise; hábitos de vida (prática de atividade física aeróbica e tempo de sono); comorbidades associadas; vícios (tabagismo, etilismo e uso de outras drogas); dados antropométricos (peso, altura e circunferência abdominal); pressão arterial.

Os pacientes também preencheram questionários validados autoaplicáveis: MIDAS: avaliação da incapacidade causada pela migrânea, HIT-6: Teste do Impacto da dor de cabeça, IDATE 1 e 2: Escala autoaplicada de avaliação de ansiedade, Inventário de Beck: Questionário autoaplicado de sintomas depressivos (Stewart *et al.*, 2001; Rendas-Baum *et al.*, 2014; Borine, 2011; Beck *et al.*, 1961).

Foram coletadas 100 amostras de sangue periférico (3 mL) e saliva de pacientes com migrânea e 100 amostras de sangue periférico (3 mL) e saliva de indivíduos controle para as análises de variantes genéticas (estudos de associação caso-controle), expressão gênica (RNAm) e proteica (ELISA). A

amostragem ocorreu por conveniência no Ambulatório de Especialidades Médicas da PUCPR, Campus Londrina e em clínica de Neurologia, sob a responsabilidade de uma das docentes proponentes.

O sangue foi coletado por punção venosa periférica (em membro superior) em sistema à vácuo e tubos com ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA). A coleta de saliva foi realizada após bochecho com solução de sacarose a 3%, seguida de raspado da mucosa oral com palito estéril.

Das 200 amostras coletadas, um conjunto de 44 amostras (23 de pacientes com migrânea e 21 controles) foi selecionado para as análises clínicas e estatísticas, considerando a disponibilidade de dados clínicos completos e a viabilidade técnica de processamento durante o período do estudo.

Análise Molecular e das variantes genéticas

O DNA genômico foi obtido a partir de células da mucosa oral segundo o método descrito por Aidar e Line (2007), com pequenas modificações. As amostras foram quantificadas por espectrofotometria utilizando o equipamento NanoDrop ND-2000c (*Uniscience*).

A amplificação dos fragmentos de DNA foi realizada por reação em cadeia da polimerase em tempo real (qPCR) utilizando o sistema TaqMan® (Applied Biosystems, Foster City, EUA) para os polimorfismos genéticos dos miRNAs: miRNA 125a (C_166731862_10; rs1297533) e miRNA 499a (C__2142612_30; rs 3746444). O termociclador em tempo real QuantiStudio3 (AppliedBiosystems) foi utilizado nas seguintes condições: ciclagem de 60°C por 30 segundos (pré desnaturação), 95°C por 10 minutos para desnaturação inicial, 50 ciclos de 95°C por 15 segundos (desnaturação) e 60°C por 1 minuto e 30 segundos (pareamento dos iniciadores e extensão) e um ciclo final de extensão de 30 segundos a 60°C.

Dentre as 44 amostras analisadas clinicamente, 42 (21 pacientes com migrânea e 21 controles) apresentaram qualidade e concentração adequadas de DNA para a amplificação por PCR e posterior genotipagem do polimorfismo no gene do miRNA-125a. Duas amostras foram excluídas desta etapa por ausência de resultados válidos de genotipagem, o que justifica a discrepância no número de casos válidos entre os testes clínicos e os testes genéticos. Por fim, 39 das 44 amostras foram utilizadas para o miRNA-499a (sendo 19 migranosos e 20 controles) pelos mesmos motivos.

Análise Estatística

A análise estatística foi realizada com o programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versão 17.0 (*SPSS Inc.*, Chicago, Illinois, EUA), considerando um nível de significância de 5% ($p < 0,05$) e intervalo de confiança de 95% em todos os testes aplicados.

O estudo de associação do tipo caso-controle foi feito por meio do cálculo da Odds Ratio (OR), para avaliar a associação entre os polimorfismos genéticos investigados e a suscetibilidade à migrânea.

Para as variáveis quantitativas, a normalidade foi avaliada por meio do teste de Shapiro-Wilk. Os dados com distribuição normal foram apresentados em forma de média $\pm$ desvio-padrão, enquanto aqueles com distribuição não normal foram descritos como mediana e intervalo interquartilico.

O teste do Qui-Quadrado foi utilizado para verificar se as frequências genótípicas estavam em conformidade com o equilíbrio de Hardy-Weinberg, bem como para investigar associações entre os genótipos e a ocorrência de migrânea. Sempre que pertinente, foram aplicados o Teste Exato de Fisher ou o Teste de Fisher-Freeman-Halton como alternativas ao Qui-Quadrado.

Diante da distribuição não normal dos dados, aplicou-se o teste de Mann-Whitney para comparar os grupos caso e controle quanto aos desfechos quantitativos. A correlação de Spearman foi utilizada para verificar associações entre variantes genéticas, níveis plasmáticos dos marcadores, manifestações clínicas e atividade da doença. Para estimar risco, empregou-se a Odds Ratio (OR) e, subsequentemente, a análise multivariada por regressão logística binária foi realizada para identificar associações entre marcadores genéticos e achados clínicos, incluindo diferenciação entre migrânea crônica e episódica, casos de maior severidade, maior recorrência e resistência ao tratamento.

Considerações Éticas

A pesquisa a que este projeto se propõe encontra-se aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos – PUCPR sob o protocolo nº 98316718700000020, e segue preconizado pela Resolução nº. 466/2012 do Ministério da Saúde. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Caracterização da Amostra

Foram analisadas 44 amostras, sendo 23 de pacientes com migrânea e 21 controles. Na Tabela 1, são apresentados os dados sociodemográficos e clínicos, com os respectivos valores de p calculados pelo teste do Qui-quadrado ou do Teste Exato de Fisher, conforme a adequação e aplicação de cada variável. Apenas 43 amostras foram consideradas válidas para as variáveis de etnia, hipertensão arterial e diabetes mellitus, sendo 22 pacientes migranosos e 21 controles nessas categorias específicas.

Tabela 1 – Caracterização dos grupos caso e controle

Variável	Migrânea (n)	Controle (n)	Valor de p
Sexo feminino (n=44)	23 (100%)	14 (66,7%)	0,003
Caucasiano (n=43)	17 (77,3%)	12 (57,1%)	0,159
Hipertensão arterial (n=43)	4 (18,2%)	0 (0%)	0,040
Diabetes mellitus (n=43)	2 (9,1%)	0 (0%)	0,157

Fonte: O autor, 2025

Destaca-se um predomínio absoluto de sexo no grupo com migrânea, sendo 100% composto por mulheres, caracterizando um p de valor estatisticamente relevante. Também foi identificada uma associação importante entre a hipertensão arterial sistêmica e a presença de migrânea. Em contrapartida, as variáveis diabetes mellitus e etnia não apresentaram diferença estatística significativa entre os grupos, com valores de $p > 0,05$.

Ressalta-se que o Inventário de Depressão de Beck, apresentou escores semelhantes em todos os participantes, impossibilitando análises estatísticas desta variável por ausência de variabilidade.

Grupo Migrânea

Entre os 23 pacientes do grupo migrânea, foram avaliadas manifestações clínicas típicas, sintomas sensoriais, autonômicos e gastrointestinais (Tabela 2). Observou-se alta frequência de fonofobia, fotofobia e osmofobia. Sintomas relacionados às fases da migrânea — pródromo, pósdrómo e alodinia — ocorreram em 65,2% dos casos, assim como náuseas e vômitos. Episódios de diarreia foram menos comuns (13,0%). A presença de aura foi de 34,8%, sendo a forma visual a mais prevalente. Esses achados refletem um perfil clínico compatível com a literatura.

Tabela 2 – Manifestações clínicas relatadas por pacientes com migrânea (n = 23)

Manifestação	Frequência (n)	Percentual (%)
Fonofobia	19	82,6%
Fotofobia	20	87,0%
Osmofobia	18	78,3%
Aura	8	34,8%
Aura visual	8	34,8%
Aura sensitiva	2	8,7%
Diarreia	3	13,0%
Náuseas e vômitos	15	65,2%
Alodinia	15	65,2%
Pródromo	15	65,2%
Pósdrómo	15	65,2%

Fonte: O autor, 2025

Adicionalmente, foi avaliado o subtipo de migrânea em cada participante pertencente a este grupo, de acordo com seus dados clínicos coletados. Observou-se predominância da forma episódica e a análise dessa variável contribuiu para caracterizar a heterogeneidade clínica da amostra.

Tabela 3 – Distribuição dos tipos de enxaqueca entre indivíduos migranosos (n = 23)

Tipo de migrânea	Frequência (n)	Percentual (%)
Episódica	14	60,9%
Crônica	7	30,4%
Dados ausentes	2	8,7%

Fonte: O autor, 2025

Análise Genotípica do MiRNA-125A

Todos os 42 indivíduos incluídos no estudo e submetidos a análise genotípica apresentaram o mesmo genótipo para o polimorfismo rs12975333 do miRNA-125a. Isso impossibilitou a realização de testes estatísticos de associação entre variações genéticas e a presença de migrânea e suas características clínicas, pois essa variável se comportou como constante. Todos os participantes foram identificados zigotos comuns (GG), sendo, portanto, o valor de p não aplicável nesse contexto.

Ademais, não foram obtidos dados quantitativos contínuos de expressão gênica ou níveis plasmáticos dos marcadores moleculares em estudo, o que limita a avaliação funcional do miRNA-125a. A ausência dessas informações impossibilitou a realização de testes de normalidade, análises de correlação e desenvolvimento de modelos preditivos. Essa limitação no estudo evidencia a necessidade de investigações com técnicas complementares que possibilitem mensurar diretamente a expressão desse miRNA e sua relação com a fisiopatologia da migrânea.

Análise Genotípica do MiRNA-499A

Foi possível identificar o microRNA-499A (rs3746444, troca A>G) em 42 amostras, sendo 3 delas excluídas do estudo devido à qualidade insuficiente de DNA e/ou ausência de resultados clínicos. Como demonstrado na Tabela 4, as frequências do alelo G foram maiores em pacientes do grupo caso, sendo o genótipo AG de 42,1% e o GG em 57,9%.

Tabela 4 - Frequência genotípica em pacientes com miRNA-499A (n =39)

			Enxaqueca	
			Caso	Controle
miRNA-499A	AA	Count	0	1
		% within enxaqueca	0.0%	5.0%
	AG	Count	8	8
		% within enxaqueca	42.1%	40.0%
	GG	Count	11	11
		% within enxaqueca	57.9%	55.0%

Fonte: O autor, 2025

Determinados os pacientes com e sem aura, como demonstrado na Tabela 2, a relação genotípica foi estabelecida. A presença do alelo G (AG) na forma recessiva foi mais frequente em pacientes com queixa de aura, com 66,7% dos casos. Já a forma dominante (GG) demonstrou uma maior prevalência em pacientes sem queixas de aura. Com isso, utilizando os testes de Qui-Quadrado, não foi possível determinar uma relação significativa entre a presença do miRNA-499a em pacientes com enxaqueca e aura, visto que apresentou um $p = 0,162$ ($p > 0,05$).

Discussão

Foram testados 39 pacientes para o polimorfismo rs3746444 do microRNA-499A. A análise das amostras demonstrou uma frequência de 57,9% do genótipo dominante GG no grupo caso, enquanto a presença do alelo G recessivo apresentou-se em 42,1% dos casos. Por sua vez, a presença do alelo A foi predominante no grupo controle, não havendo amostras com o alelo no grupo caso. Esses achados indicam uma maior prevalência do genótipo GG e do alelo G nos pacientes com a doença, sugerindo que o alelo G pode estar relacionado a uma maior suscetibilidade à doença.

Além disso, a relação entre o polimorfismo rs3746444 do microRNA-499A nas amostras foi realizada determinando a frequência dos genótipos nos pacientes que apresentavam sintomas de aura. Embora o genótipo AG tenha sido mais frequente, com 66,7% dos casos, a forma dominante do alelo foi mais prevalente em pacientes sem queixas de aura, e essa relação determinou um p de 0,162. Portanto, a amostra estudada não demonstrou resultado significativo para determinar esta relação.

Quanto ao microRNA-125A, as 42 amostras analisadas apresentaram o mesmo genótipo para o polimorfismo estudado, impossibilitando avaliação estatística de associação com características clínicas. A ausência de variabilidade genotípica pode estar relacionada ao tamanho amostral limitado, à possível baixa frequência do polimorfismo na população estudada ou ao perfil étnico predominante da amostra.

Na literatura, sabe-se que a frequência alélica de polimorfismos de nucle t deo  nico (SNPs) pode variar consideravelmente entre diferentes grupos populacionais e certos alelos podem ser praticamente ausentes em determinadas etnias, reforçando a necessidade da realização de estudos multicêntricos e com maior representatividade amostral, de modo a captar a heterogeneidade genética inerente   população brasileira. Essa variabilidade é particularmente relevante quando se trata de genes reguladores, que possuem papel importante na homeostase celular, regulação da resposta imune e modulação de processos inflamatórios, como o miRNA-125a (Myles *et al.*, 2008; Acz l, 2022).

A caracterização clínica dos pacientes com migrânea foi compatível com a literatura atual. Observou-se alta frequência de sintomas clássicos como fotofobia, fonofobia, náuseas e vômitos, aura, alodinia, além de manifestações nas fases de p sdromo e pródromo (65,2%). Além disso, observou-se predominância absoluta de pacientes do sexo feminino o que reforça o papel das flutuações hormonais e sua influência sobre a neurotransmissão, a sensibilidade   dor e os sistemas vasculares (Rossi *et al.*, 2022). Da mesma forma, a presença de hipertensão arterial sist mica entre os indivíduos com migrânea reforça a hipótese de que ambas as condições compartilham mecanismos fisiopatológicos comuns. (González-Quintanilla *et al.*, 2015).

Observou-se predominância da forma episódica (60,9%), embora 30,4% dos pacientes apresentassem a forma cr nica, associada a maior impacto funcional e pior prognóstico. Entretanto, a ausência de variabilidade no polimorfismo analisado, impediu correlacionar o genótipo com a presença de aura, cronicidade, sintomas severos ou refratariedade. Logo, a relação dessas subcategorias com o marcador molecular estudado permanece em questionamento (Bonafede *et al.*, 2018).

Entre as principais limitações do estudo, estão o número reduzido de amostras efetivamente processadas para genotipagem e a ausência de dados referentes à expressão gênica ou proteica dos miRNAs, especialmente do miRNA-125a. Tais fatores limitaram análises complementares, como correlação entre níveis de expressão e variáveis clínicas, e impediram o desenvolvimento de modelos multivariados ou preditivos. Considerando que alterações na expressão de microRNAs, mesmo na ausência de polimorfismos, podem estar implicadas na fisiopatologia da migrânea, análises funcionais por meio de técnicas como RT-qPCR ou ELISA em futuras investigações seriam altamente relevantes.

Embora não tenham sido estabelecidas associações estatísticas robustas entre os polimorfismos estudados e a migrânea, o estudo contribui para o mapeamento genético e entendimento dos aspectos epigenéticos da doença e reforça a importância de pesquisas amplas e multicêntricas. Assim, a expansão amostral, a análise funcional dos miRNAs e a investigação de outros neuromarcadores em estudos futuros poderão colaborar com a compreensão da fisiopatologia e desenvolvimento de biomarcadores diagnósticos e terapias personalizadas, aprimorando o manejo clínico da migrânea.

CONCLUSÃO

Todas as amostras apresentaram o mesmo genótipo para o miRNA-125a, impossibilitando análises estatísticas de associação e indicando a necessidade de amostras maiores e mais diversas. Em relação ao miRNA-499a, houve maior frequência do alelo G no grupo com enxaqueca, principalmente em sua forma dominante, embora sem significância estatística que confirme sua influência direta na fisiopatologia. A caracterização clínica mostrou alta prevalência dos sintomas clássicos e predominância do sexo feminino, corroborando dados epidemiológicos. Além de associação significativa entre migrânea e hipertensão arterial, sugerindo mecanismos fisiopatológicos comuns.

REFERÊNCIAS

- ACZÉL, T. *et al.* Disease-and headache-specific microRNA signatures and their predicted mRNA targets in peripheral blood mononuclear cells in migraineurs: role of inflammatory signalling and oxidative stress. **The Journal of Headache and Pain**, v. 23, n. 1, p. 113, 2022. DOI: 10.1186/s10194-022-01478-w.
- ASHINA, M. Migraine. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 19, p. 1866–1876, 5 nov. 2020. DOI: 10.1056/NEJMr1915327.
- BECK, A. T. *et al.* An inventory for measuring depression. *Archives of general psychiatry*, v. 4, n. 6, p. 561-571, 1961.
- BONAFEDE, M. *et al.* Direct and indirect healthcare resource utilization and costs among migraine patients in the United States. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 58, n. 5, p. 700-714, 2018. DOI: 10.1111/head.13275
- BORINE, M. S.. Ansiedade, neuroticismo e suporte familiar: Evidência de validade do Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE). 2011. Tese de Doutorado. Tese de doutorado). Universidade de São Francisco.
- DONG, Y. *et al.* Decreased microRNA-125a-3p contributes to upregulation of p38 MAPK in rat trigeminal ganglions with orofacial inflammatory pain. **PloS one**, v. 9, n.11,p. e111594, 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0111594.
- FAWZY, M. S. *et al.* MicroRNA-499a (rs3746444 A/G) gene variant and susceptibility to type 2 diabetes-associated end-stage renal disease. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 23, n. 1, p. 50-58, 2022. DOI: 10.3892/etm.2021.10985. Disponível em: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2021.10985>. Acesso em: 18 out. 2025.
- FEIGIN, V. L. *et al.* Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet Neurology**, v. 18, n. 5, p. 459-480, 2019.

FILA, M. *et al.* Epigenetic connection of the calcitonin gene-related peptide and its potential in migraine. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 11, p. 6151, 2022. DOI: 10.3390/ijms23116151

GRODZKA, O.; SŁYK, S.; DOMITRZ, I. The role of microRNA in migraine: a systemic literature review. **Cellular and Molecular Neurobiology**, v. 43, n. 7, p. 3315–3327, 11 jul. 2023. DOI: 10.1007/s10571-023-01387-9

HA, M.; KIM, V. N. Regulation of microRNA biogenesis. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v.15, n. 8, p. 509–524, 16 jul. 2014. DOI: 10.1038/nrm3838

HONG, S. J. *et al.* Association between MicroRNA-4669 polymorphism and ischemic stroke in a Korean population. **Disease Markers**, v. 2019, p. 1-7, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/7238319>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2019/7238319>. Acesso em: 18 out. 2025.

HUGO GENE NOMENCLATURE COMMITTEE (HGNC). Gene symbol report for MIR125A1. Disponível em: https://www.genenames.org/data/gene-symbol-report/#!/hgnc_id/HGNC:31505. Acesso em: 8 out. 2024.

LU, T. X.; ROTHENBERG, M. E. MicroRNA. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 141, n. 4, p. 1202–1207, 1 abr. 2018. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.08.034

MESSLINGER, K.; RUSSO, A. F. Current understanding of trigeminal ganglion structure and function in headache. **Cephalalgia**, v. 39, n. 13, p. 1661-1674, 2019. DOI: 10.1177/0333102418786261

MYLES, S. *et al.* Worldwide population differentiation at disease-associated SNPs. **BMC Medical Genomics**, v. 1, n. 1, p. 22, 2008.

PERES, M. F. P. *et al.* Migraine: a major debilitating chronic non-communicable disease in Brazil, evidence from two national surveys. **The Journal of Headache and Pain**, v. 20, p. 1-6, 2019. DOI: 10.1186/s10194-019-1036-6

RENDAS-BAUM, R. *et al.* Validation of the Headache Impact Test (HIT-6) in patients with chronic migraine. **Health and quality of life outcomes**, v. 12, n. 1, p. 117, 2014.

ROSSI, M. F. *et al.* Sex and gender differences in migraines: a narrative review. **Neurological Sciences**, v. 43, n. 9, p. 5729–5734, 8 jun. 2022.

STEINER, T. J. *et al.* Migraine remains second among the world’s causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. **The Journal of Headache and Pain**, v. 21, n.1, dez. 2020. DOI: 10.1186/s10194-020-01208-0

STEWART, W. F. *et al.* Development and testing of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire to assess headache-related disability. **Neurology**, v. 56, n. suppl_1, p. S20-S28, 2001.

TORRES-FERR S, M. *et al.* From transformation to chronification of migraine: pathophysiological and clinical aspects. **The journal of headache and pain**, v. 21, p. 1-12, 2020. DOI: 10.1186/s10194-020-01111-8