

Migrânea e privação do sono: revisão integrativa

Migraine and sleep deprivation: integrative review

Tania Gouvêa Thomaz¹, Ana Ester Amorim de Paula², Daniel de Moraes Alves², Luana Lemos Alves², Pedro Guilherme Mol da Fonseca²

DOI 10.5935/2595-0118.20210068

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Migrânea é um tipo de cefaleia primária e sua fisiopatologia permanece incompleta. A relação entre o sono e a migrânea é facilmente identificada pelos pacientes migranosos. O objetivo deste estudo foi investigar a relação entre privação de sono e a migrânea.

CONTEÚDO: Foi feita uma busca por artigos utilizando os termos: “migraine” e “sleep deprivation” nas bases de dados Pubmed, Biblioteca Virtual da Saúde (LILACS e IBECs) e Scielo. A primeira análise foi feita com base no título e no resumo. Nos casos em que o título e o resumo não foram esclarecedores, o artigo foi acessado na íntegra. Após a aplicação dos critérios de exclusão, restaram 49 artigos. Estes artigos foram analisados e organizados em duas tabelas: uma destinada aos artigos que tratavam o sono como um gatilho e a outra com artigos que exploravam a relação fisiopatológica entre sono e migrânea.

CONCLUSÃO: É possível que a privação do sono provoque ou agrave as crises de migrânea devido a sua capacidade de causar estresse oxidativo no cérebro, que ativa receptores TRPA1 localizados nos neurônios trigeminais de 1ª ordem. A ativação destes receptores inicia o processo de sensibilização do sistema trigeminal que culmina com a liberação antidrômica de peptídeo relacionado ao gene da calcitonina nos aferentes durais destes neurônios no gânglio trigeminal. A relação da insônia com a migrânea parece confluir para este mesmo processo fisiopatológico, já que a privação de sono imposta pela insônia seria capaz de gerar a crise migranosa através do aumento do estresse oxidativo.

Descritores: Cefaleia, Privação do sono, Transtornos de migrânea.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Migraine is a type of primary headache, and its pathophysiology remains incomplete. The relationship between sleep and migraine is easily identified by migraine patients. The aim of this review was to investigate the relationship between sleep deprivation and migraine.

CONTENTS: A search was made for articles using the terms: “migraine” and “sleep deprivation” in the Pubmed, *Biblioteca Virtual da Saúde* (Virtual Health Library - LILACS and IBECs) and Scielo databases. The first analysis was based on title and abstract. In cases where the title and abstract were not clear, the article was accessed in its entirety. After applying the exclusion criteria, 49 articles remained. These articles were analyzed and organized into two tables: one for articles that treated sleep as a trigger and the other for articles that explored the pathophysiological relationship between sleep and migraine.

CONCLUSION: It is possible that sleep deprivation causes or worsens migraine crisis due to its ability to cause oxidative stress in the brain. This in turn activates TRPA1 receptors located on first-order trigeminal neurons. Activation of these receptors initiates the sensitization process of the trigeminal system that culminates with the antidromic release of calcitonin gene-related peptide in the dural afferents of these neurons in the trigeminal ganglion. The relationship between insomnia and migraine seems to converge with this same pathophysiological process, since sleep deprivation imposed by insomnia would be able to generate a migraine crisis through increased oxidative stress.

Keywords: Headache, Migraine disorders, Sleep deprivation.

INTRODUÇÃO

Migrânea é um tipo de cefaleia primária que se apresenta de forma episódica ou crônica. Os sintomas se manifestam tipicamente por 4 a 72h e podem ser incapacitantes. A dor geralmente é unilateral, pulsátil, piora com o esforço e é acompanhada de sintomas como náuseas e sensibilidade à luz, som ou odores. As auras ocorrem em cerca de 25% dos pacientes, habitualmente logo antes do início da cefaleia. O diagnóstico é essencialmente clínico e o tratamento é feito com triptanos, di-hidroergotamina, antieméticos e analgésicos. As medidas de prevenção incluem modificações no estilo de vida e fármacos.

A fisiopatologia da migrânea permanece obscura apesar de inúmeras teorias terem sido propostas. O raciocínio fisiopatológico se iniciou com a teoria vascular da migrânea proposta em 1940¹. Na década de 1980, surgiu a teoria da inflamação neurogênica estéril, na qual existiria uma ativação de fibras nociceptivas que inervam os vasos da meninge. Essa hipótese foi amplamente desenvolvida e, atualmente,

Tania Gouvêa Thomaz – <https://orcid.org/0000-0003-2800-1729>;
Ana Ester Amorim de Paula – <https://orcid.org/0000-0001-9702-2764>;
Daniel de Moraes Alves – <https://orcid.org/0000-0002-7974-7849>;
Luana Lemos Alves – <https://orcid.org/0000-0002-3412-1340>;
Pedro Guilherme Mol da Fonseca – <https://orcid.org/0000-0002-1223-7510>.

1. Universidade Federal Fluminense, Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Niterói, RJ, Brasil.

2. Universidade Federal Fluminense, Graduando de Medicina, Niterói, RJ, Brasil.

Apresentado em 04 de agosto de 2021.

Aceito para publicação em 21 de setembro de 2021.

Conflito de interesses: não há – Fontes de fomento: não há.

Endereço para correspondência:

Departamento de Fisiologia e Farmacologia

Instituto Biomédico - Universidade Federal Fluminense

R. Prof. Hernani Pires de Mello, 101 - São Domingos

24210-130 Niterói, RJ, Brasil.

E-mail: tania_thomaz@id.uff.br, tania.g.thomaz@gmail.com

está estabelecida a participação da sensibilização periférica e central do complexo trigêmeino-cervical na fisiopatologia da migrânea².

Estudos recentes trouxeram novas perspectivas sobre a hereditariedade, as características anátomo-funcionais e os mecanismos farmacológicos dos fármacos usados até então. De especial relevância é o reconhecimento do papel dos neuropeptídeos, como o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), no surgimento de uma crise de migrânea³. Independentemente de existirem evidências a favor de uma origem periférica na sensibilização dos aferentes trigeminais, outras evidências sugerem que a gênese da crise migranosa se encontra no sistema nervoso central e envolve uma disfunção dos neurônios do tronco encefálico e hipotálamo⁴.

Nessa perspectiva, Goadsby et al.⁵ analisaram amplamente a hipótese da disfunção de neurônios hipotalâmicos e do tronco encefálico responsável por aspectos importantes da homeostasia corporal e do processamento sensorial. Neste estudo, a migrânea é uma desordem do processamento sensorial e o argumento mais evidente para esta afirmação é a constatação de que, para migranosos, estímulos sensoriais usuais são interpretados como exacerbados, usualmente considerados “gatilhos” na deflagração de uma crise migranosa. Essa observação concilia os fatores hereditários com a suscetibilidade ao ambiente e com a exposição a estímulos, característica dos migranosos. Logo, é evidente que itens essenciais à homeostasia, tipicamente regulados pela circuitaria hipotalâmica, como a fome e o sono, sejam também importantes gatilhos de migrânea.

A relação entre o sono e a migrânea é facilmente identificada pelos pacientes migranosos. Aliás, 5% dos indivíduos não migranosos também identificam que excesso de sono, ou sua falta, tem relação com o surgimento de cefaleia². Além disso, para muitos indivíduos, o sono é capaz de aliviar ou resolver uma crise de migrânea⁶. Ademais, são observados padrões cronobiológicos para o início da dor. É comum os pacientes migranosos apresentarem um horário típico para sua crise, por exemplo, despertar nas primeiras horas do amanhecer devido à dor⁷.

Também se observa forte associação entre as desordens do sono e a migrânea⁸⁻¹¹. Tal associação é notada inclusive na população pediátrica¹². Dessa forma, é bastante coerente que o tratamento das desordens do sono, farmacológico ou por mudanças comportamentais, seja preconizado como tratamento de primeira linha das cefaleias primárias^{13,14}. A mudança comportamental dos hábitos de vida diária, entre eles o ritmo de sono e a vigília, apesar de difícil de ser implementada, parece ser uma estratégia bem-sucedida.

Considerando que insônia é a desordem do sono mais frequente na população e à luz da atual compreensão sobre a fisiopatologia da migrânea, é razoável o estabelecimento de uma relação bidirecional entre sono e cefaleia em que alterações no sono desencadeiam a cefaleia, e esta, por sua vez, afeta a qualidade e a quantidade de sono^{15,16}. Se a própria regulação do sono pode estar comprometida em pacientes migranosos, então, é possível que a insônia, tão frequentemente relatada pelos migranosos, não seja a causa de uma crise de migrânea, mas sim, o pródromo de uma crise que se aproxima.

O objetivo deste estudo foi investigar a relação entre privação do sono e migrânea, compreendendo que a insônia nos migranosos pode fazer parte do conjunto de alterações que precede uma crise de migrânea. Espera-se também que esta revisão identifique possíveis mecanismos fisiopatológicos através dos quais a privação do sono aumenta a intensidade e/ou a frequência das crises de migrânea.

CONTEÚDO

A busca por artigos foi realizada nas bases de dados Pubmed, Biblioteca Virtual da Saúde (LILACS e IBICS) e Scielo utilizando os termos: “*migraine*” e “*sleep deprivation*”. Não foi utilizado nenhum filtro. O recorte temporal foi a partir de 1980 e a busca resultou em 74 artigos. Foi realizada ainda uma seleção manual entre as referências bibliográficas dos artigos de revisão encontrados na busca inicial. A seleção manual, conforme descrita, resultou em mais 24 artigos, perfazendo um total de 98 artigos. Destes 98 artigos, 8 estavam duplicados e foram, portanto, excluídos.

Para os 90 artigos reunidos, foi feita uma seleção com base no título e no resumo através de consenso entre os autores. Nos casos em que o título e o resumo não foram esclarecedores, os artigos foram acessados na íntegra. Foram excluídos todos os artigos que envolviam exclusivamente população abaixo de 18 anos, artigos que tratavam de formas específicas de migrânea, como migrânea hemiplégica familiar, artigos que tratavam de estudos em animais, cartas ao editor ou artigos que fugiam à questão de interesse, o que acarretou a exclusão de 41 artigos (Figura 1).

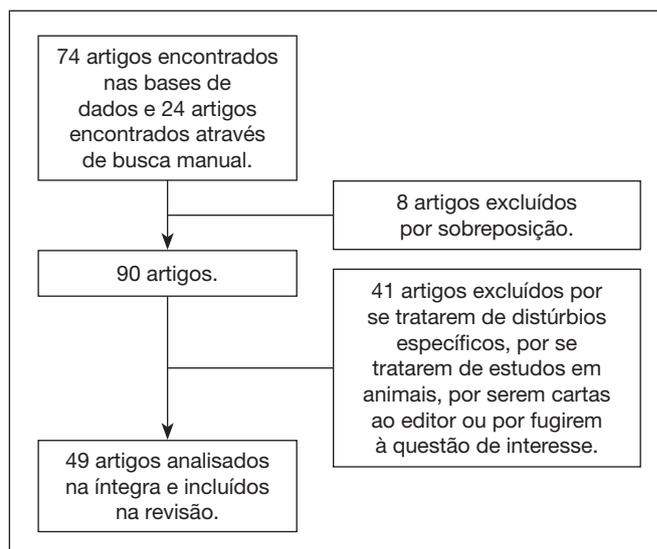


Figura 1. Fluxograma para a seleção dos artigos

Os 49 artigos restantes foram lidos na íntegra e esta análise mostrou que eles se dividiam em dois grupos: aproximadamente metade dos artigos abordava a questão de forma essencialmente epidemiológica, ou seja, argumentavam que a privação do sono é um gatilho frequente para a cefaleia e tinham por objetivo ordenar os diversos gatilhos em uma dada população; a outra metade dos artigos envolvia algum tipo de experimentação, ou seja, a privação do sono foi investigada através de exames complementares como a polissonografia (PSG) e possuíam como objetivo tentar responder perguntas sobre as características do sono dos migranosos e o impacto da privação do sono nestes indivíduos.

RESULTADOS

Assim sendo, o primeiro grupo de artigos foi reunido na tabela 1 e o segundo grupo de artigos na tabela 2.

Tabela 1. Relação dos artigos analisados quanto à presença do termo “sono” como gatilho para a migrânea

Autores	Sono como gatilho
Rasmussen ¹⁷	A privação ou diminuição do sono funciona como um gatilho tanto para a migrânea quanto para pacientes com CTT.
Robbins ¹⁸	Dormir mal ou pouco é considerado um gatilho para pacientes com migrânea, ao passo que poucos pacientes identificam o dormir em excesso como desencadeante de suas crises.
Turner et al. ¹⁹	A fadiga e o sono são gatilhos mais relevantes para os homens do que para as mulheres.
Alders, Hentzen e Tan ²⁰	A privação do sono é um gatilho frequente tanto para a migrânea quanto para a CTT.
Chabriat et al. ²¹	A fadiga e a alteração do sono são os gatilhos mais frequentes na população migranosa e não migranosa.
Bánk e Márton ²²	A privação do sono é um dos gatilhos mais comuns de migrânea com e sem aura.
Spierings, Ranke e Honkoop ²³	A falta de sono é um dos principais gatilhos para migranosos e, principalmente, para os pacientes com CTT.
Ierusalimsky e Moreira Filho ²⁴	A privação do sono é um dos principais gatilhos em pacientes migranosos, ao passo que o excesso de sono é relatado com pouca frequência.
Zivadinov et al. ²⁵	Os distúrbios do sono são gatilhos frequentes em pacientes com CTT e com maior relevância em pacientes migranosos.
Karli et al. ²⁶	Alterações do sono são os gatilhos mais frequentes para migranosos, indivíduos com aura típica sem cefaleia e pacientes com CTT.
Wöber et al. ²⁷	A privação do sono e a mudança nos hábitos noturnos não são identificados como gatilhos relevantes na população em geral quando comparados a pacientes em ambulatório especializado.
Kelman ²⁸	O sono de má qualidade é um gatilho para migranosos. Alguns pacientes identificam o dormir tarde como gatilho.
Fukui et al. ²⁹	Alterações do sono são gatilhos frequentes em migranosos.
Bokhari et al. ³⁰	A privação de sono é o gatilho mais comum em migranosos. Dormir é um fator de alívio frequente para eles.
Andress-Rothrock, King e Rothrock ³¹	Dormir mal ou pouco é considerado um gatilho para migranosos.
Yadav, Kalita e Misra ³²	A privação do sono é um gatilho comum em migranosos indianos quando comparados a outras populações.
Carod-Artal et al. ³³	A privação do sono é um dos gatilhos mais frequentes em migranosos brasileiros e espanhóis, com maior prevalência na população brasileira.
Haque et al. ³⁴	A privação do sono é mais comum como gatilho na migrânea do que na CTT. No entanto, o sono é um fator de alívio semelhante tanto para a migrânea quanto para CTT.
Wang et al. ³⁵	As alterações do sono são o principal gatilho entre os migranosos, enquanto entre os pacientes com CTT é o segundo fator desencadeante.
Iliopoulos et al. ³⁶	A privação de sono está entre os gatilhos mais comuns para a migrânea, com ou sem aura, e a CTT. Dormir em excesso é um gatilho mais frequente em portadores de migrânea com aura.
Park et al. ³⁷	A privação do sono é um dos gatilhos mais frequentes na migrânea episódica.
Peris et al. ³⁸	O sono não reparador é um dos principais gatilhos para migranosos.
Lisicki et al. ³⁹	Em média, os migranosos apresentam quatro gatilhos diferentes sendo a privação do sono um desses gatilhos.
Portela et al. ⁴⁰	A privação de sono é um dos gatilhos mais comuns na população universitária estudada, de forma similar à população em geral.
Tai et al. ⁴¹	Independentemente da localização geográfica, a privação do sono é um dos principais gatilhos para a migrânea e a CTT.

CTT = cefaleia do tipo tensional.

Tabela 2. Relação dos artigos analisados quanto à privação do sono e sua relação com a migrânea

Autores	Objetivos e Metodologias	Resultados	Conclusões
Blau ²	Analisar a hipótese de que a migrânea é um distúrbio neurológico primário com manifestações vasculares secundárias.	O sono, além de ser um gatilho para a migrânea, também pode ser uma forma de resolver a crise. Ademais, a sonolência é considerada um sintoma da migrânea.	É proposto que áreas sensoriais específicas do córtex e hipotálamo possam atuar como locais onde se inicia uma crise de migrânea.
Sahota e Dexter ⁶	Avaliar a relação entre sono e cefaleias.	A migrânea parece estar associada a um aumento do sono REM e dos estágios III e IV do sono não REM. Essa associação está mais relacionada à qualidade do sono do que ao ritmo circadiano. Um período de sono pode resolver a crise.	Dadas as estreitas relações anatômicas e neuroquímicas entre a cefaleia e o sono, é factível considerar a existência de um substrato comum para esses dois fenômenos.

Continua...

Tabela 2. Relação dos artigos analisados quanto à privação do sono e sua relação com a migrânea – continuação

Autores	Objetivos e Metodologias	Resultados	Conclusões
Inamorato, Minatti-Hanntjch e Zukerman ⁴²	Esclarecer a relação entre a migrânea e o sono.	Os pacientes relatam que o sono pode os afetar de uma ou várias maneiras. Quando apenas uma maneira foi relatada, o alívio foi o mais frequente, ao passo que para aqueles que relatam a interação de múltiplas maneiras, as crises de migrânea podem ser desencadeadas pela privação ou pelo excesso de sono.	Os pacientes identificam que o sono os afeta de uma única ou de várias formas, isto sugere que existem vários mecanismos fisiopatológicos participando da crise.
Kelman e Rains ⁴³	Examinar as queixas de sono em relação à frequência e à gravidade da cefaleia.	A cefaleia é desencadeada por privação ou excesso do sono. O sono também pode ser um fator de alívio. Migranosos com poucas horas de sono (<6 h) têm cefaleias mais frequentes e intensas do que migranosos com mais horas de sono, além de serem mais propensos a apresentar episódios matinais.	O grupo que dorme pouco exhibe um padrão de dor mais grave e frequente. As queixas de sono ocorrem com maior frequência entre os pacientes com cefaleia crônica.
Calhoun e Ford ¹³	Avaliar o impacto da BSM na migrânea crônica em mulheres.	O grupo submetido à BSM relata redução na frequência e na intensidade da cefaleia. Os que dormem menos são mais propensos a transformar a migrânea crônica para episódica.	A intervenção comportamental no sono foi associada à melhora na frequência e na intensidade da cefaleia, além de tornar as crises esporádicas.
Gallup e Gallup ⁴⁴	Avaliar o substrato fisiológico do bocejo na termorregulação.	Em ratos, a privação de sono prolongada demonstra aumentar a temperatura do cérebro, o que provoca o bocejo.	Migrânea tem sido associada à disfunção termorregulatória e ao bocejo atípico. Este mecanismo poderia explicar a relação entre a privação do sono e o surgimento de uma crise de migrânea.
Rains ⁷	Discutir a natureza e a prevalência das queixas de sono em pacientes com migrânea.	Na maior parte dos casos, a insônia precedeu a migrânea. A insônia crônica é significativamente relacionada à cefaleia. A desregulação do sono pode provocar ou reduzir os limiares da dor de cabeça.	A insônia é o distúrbio do sono mais comum em pacientes com cefaleia. Evidências recentes sugerem que a migrânea pode ser aliviada com uma melhor regulação do sono, seja por terapia farmacológica ou comportamental.
Yeung, Chung e Won ⁴⁵	Avaliar através de um questionário autoadministrado a frequência de cefaleia, as dificuldades do sono, os distúrbios de humor e o comprometimento funcional em mulheres.	Mulheres com cefaleia são significativamente mais propensas a relatar sintomas de insônia do que aquelas sem cefaleia. A prevalência de sintomas de insônia é uniforme entre mulheres com cefaleia não especificada, CTT e migrânea.	A associação entre insônia e cefaleia é mais evidente à medida que se aumenta a quantidade de episódios de cefaleia. Mulheres de meia-idade, com sintomas de ansiedade, depressão e distúrbios do sono apresentam risco aumentado para cefaleia.
Lovati et al. ¹⁵	Revisar a anatomia e a fisiologia dos distúrbios do sono associados à percepção da cefaleia.	A qualidade do sono está relacionada à presença de alodinia associada à migrânea.	Os distúrbios do sono podem favorecer a sensibilização central do núcleo do trigêmeo que provoca a alodinia, esta, por sua vez, pode prejudicar o sono.
Lateef et al. ¹⁶	Avaliar se a migrânea difere da cefaleia não migranosa em termos de insônia e a gravidade dos distúrbios do sono.	Adultos com cefaleia relatam maior dificuldade de: iniciar o sono, permanecer dormindo e despertar de manhã cedo. Além disso, apresentam mais fadiga durante o dia.	Adultos com cefaleia apresentam maior risco de apresentar distúrbios do sono, independentemente do tipo de cefaleia.
Houle et al. ⁴⁶	Avaliar as relações entre estresse, duração do sono e cefaleia em pacientes com cefaleias crônicas (migrânea ou CTT).	Dois dias consecutivos de grande estresse ou pouco sono foram fortemente preditivos de cefaleia, ao passo que dois dias de pouco estresse ou sono adequado foram protetores.	O risco de cefaleia aumenta proporcionalmente com grande estresse e pouco sono: estes estão fortemente correlacionados e impactam um ao outro.
Tran e Spierings ⁸	Resumir a literatura científica atual referente à natureza da relação entre cefaleia e insônia.	A cefaleia está mais associada à insônia do que vice-versa. A associação entre insônia e cefaleia é mais comum na insônia severa.	A insônia é um fator de risco para a cefaleia. Os pacientes com CTT e migrânea devem ser avaliados rotineiramente para insônia.
Engstrom et al. ⁴⁷	Comparar a qualidade subjetiva e objetiva do sono através de diários e PSG com a cefaleia na migrânea.	A PSG de pacientes com migrânea, no período intercrise, mostra sinais de privação do sono apesar de não haver diferenças objetivas na quantidade de sono.	Os pacientes migranosos apresentam uma relativa privação de sono e precisam de mais horas de sono do que os controles.

Continua...

Tabela 2. Relação dos artigos analisados quanto à privação do sono e sua relação com a migrânea

Autores	Objetivos e Metodologias	Resultados	Conclusões
Engstrom et al. ⁴⁸	Comparar a qualidade subjetiva e objetiva do sono, através de diários e PSG em pacientes com SM e NSM.	Os pacientes SM apresentam a crise migranosa durante o sono ou ao despertar; enquanto os NSM apresentam a crise ao decorrer do dia. Apenas os pacientes NSM apresentam evidências de privação de sono na PSG.	Os sinais de privação do sono característicos dos migranosos no período intercrise são evidentes apenas para os pacientes cujas crises acontecem aleatoriamente durante o dia.
Engström et al. ⁴⁹	Comparar a qualidade subjetiva e objetiva do sono, através de diários e PSG em pacientes SM, NSM e CTT.	Apesar do número de horas de sono ser adequado, os grupos CTT e NSM apresentam PSG com evidências de privação de sono.	Pacientes NSM e CTT apresentam maior semelhança entre si pois precisam de mais horas de sono do que os SM e controles. Os pacientes SM apresentam mais distúrbios do sono do que os controles.
Walters, Hamer e Smitherman ⁵⁰	Quantificar as relações entre distúrbios do sono e variáveis relacionadas à cefaleia em pacientes com migrânea episódica.	Os pacientes com migrânea episódica relatam uma pior qualidade do sono.	A má qualidade do sono está associada a episódios de migrânea e essa relação não pode ser atribuída exclusivamente às comorbidades como depressão e ansiedade.
Stark e Stark ⁹	Avaliar a relação entre a cefaleia crônica e as desordens do sono, principalmente a AOS.	Além da AOS, a migrânea também pode estar relacionada a parassonias, síndrome das pernas inquietas, sonolência diurna, má qualidade do sono e insônia.	Há uma relação clara entre AOS e ronco com a dor de cabeça matinal. AOS e migrânea crônica compartilham a obesidade e o forame oval patente como possíveis comorbidades.
Borkum ⁵¹	Apresentar a literatura disponível sobre a capacidade dos gatilhos da migrânea de gerar estresse oxidativo no cérebro.	O receptor TRPA1, presente nas fibras do tipo C, pode ser ativado pelo estresse oxidativo, promovendo a liberação de CGRP e desencadeando inflamação neurogênica. Exceto na dor pericraniana, os demais gatilhos comuns da migrânea, incluindo privação do sono, são capazes de gerar estresse oxidativo.	A privação de sono está associada ao esgotamento da glutatona reduzida no cérebro, portanto, é capaz de gerar estresse oxidativo, desencadeando a inflamação neurogênica e a cefaleia.
Woldeamanuel e Cowan ⁵²	Avaliar a ocorrência de migrânea episódica e crônica entre pacientes que mantêm e os que não mantêm um estilo de vida regular.	Os pacientes com migrânea crônica apresentavam um estilo de vida menos regular do que os pacientes com migrânea episódica.	Um estilo de vida regular, caracterizado por realização de exercícios físicos, horário padronizado de refeições, quantidade de horas adequadas de sono e status de hidratação evitam a migrânea crônica.
Kim et al. ⁵³	Avaliar a ocorrência de sono insuficiente em três grupos de indivíduos: sem dor, com dor não migranosa e migranosos.	O sono insuficiente é mais frequente na respectiva ordem: migranosos, pacientes com dor não migranosa e, por fim, indivíduos sem dor.	O tempo médio de sono relatado foi igual nos três grupos, logo, pressupõe-se que migranosos precisam de mais horas de sono para se sentirem descansados.
Rosenberg, Butler e Seng ¹⁴	Analisar os hábitos de vida em pessoas com migrânea episódica.	Estudos recentes sugerem que indivíduos com migrânea episódica apresentam um sono de má qualidade que influencia a frequência e a severidade da dor.	A migrânea episódica aparenta estar mais associada à qualidade do que à duração do sono.
Song et al. ⁵⁴	Correlacionar a frequência e a intensidade dos episódios de migrânea com a duração e a qualidade do sono.	A intensidade da cefaleia é semelhante em migranosos que dormem < 6 h ou > 6 h. Contudo, em migranosos que dormem < 6 h há uma maior frequência de episódios.	A curta duração do sono autorrelatada (< 6 h) está associada a um aumento na frequência da cefaleia.
Bertisch et al. ⁵⁵	Correlacionar temporalmente a qualidade do sono com as crises de migrânea.	A baixa eficiência do sono está relacionada ao maior risco de cefaleia no segundo dia pós-noite avaliada.	A baixa eficiência do sono parece aumentar o risco de surgimento de migrânea a partir das 48 horas seguintes ao período de sono comprometido.
Navarro-Pérez et al. ⁵⁶	Avaliar o efeito dos turnos de plantão de 24 horas sobre a incapacidade provocada pela cefaleia.	Entre os médicos que apresentam migrânea, a incapacidade aumentou de pouca ou nenhuma para moderada após seis meses, junto à piora dos sintomas depressivos e ansiosos.	Não é possível concluir se o aumento da incapacidade provocada pela cefaleia é devido à privação do sono ou à piora dos sintomas depressivos e ansiosos.

CTT = cefaleia do tipo tensional; PSG = polissonografia; AOS = Apneia Obstrutiva do Sono; BSM = Modificação Comportamental do Sono; SM = migrânea do sono; NSM = migrânea não-sono.

DISCUSSÃO

Os estudos epidemiológicos desenvolvidos ao longo do período abordado nesta revisão (Tabela 1) permitem observar a elevada fre-

quência da citação do sono como agente responsável pela migrânea. Diversos trabalhos se propõem a avaliar os principais fatores desencadeantes de uma crise de migrânea. Os migranosos possuem, em média, 4 gatilhos³⁹, dentre os quais, os mais frequentemente citados

são o estresse, o jejum prolongado, as mudanças climáticas, a fadiga, a menstruação e a privação de sono.

A privação do sono chega a ser citada como o gatilho mais prevalente³⁶ e, algumas vezes, como o segundo gatilho mais prevalente^{20,22}. Contudo, é principalmente descrito entre a terceira e a quarta posição de prevalência^{18,37,38,40}. É importante mencionar que tal relação é encontrada tanto na migrânea com aura quanto na sem aura³⁶, na crônica e na episódica³⁷.

A privação de sono é um fator desencadeante comum para a migrânea e a cefaleia do tipo tensional (CTT)^{35,36,41}. Entretanto, os indivíduos portadores desse tipo de cefaleia apresentam gatilhos com menor frequência do que os sujeitos migranosos, apesar de o sono também aparecer como um dos principais fatores³⁵.

Por outro lado, o sono, além de poder precipitar uma crise, também pode ser um fator de alívio^{30,34}, sendo uma estratégia utilizada tanto por migranosos quanto por portadores de CTT. Dessa maneira, sugere-se papéis distintos do sono na fisiopatologia da migrânea.

A tabela 2 apresenta uma diversidade de abordagens sobre a relação privação do sono e migrânea. Alguns estudos tratam o termo “privação do sono” como uma condição involuntária ocasionada pela atividade laboral do indivíduo^{46,56}. A maioria dos estudos, no entanto, utiliza o termo como efeito ou sinônimo de insônia^{7,8,13,16,45,50}.

A insônia é definida como uma queixa de dificuldade de adormecer ou de permanecer dormindo e envolve, portanto, algum grau de subjetividade⁵⁷. De modo geral, a subjetividade recai no aspecto de quantas horas de sono são necessárias para que um indivíduo perceba aquele período de sono como adequado.

Alguns estudos abordam a questão de forma quantitativa, ou seja, como horas de sono dormidas^{43,54}. O uso concomitante de diários de sono ou questionários que avaliam a qualidade do sono aumenta a qualidade destes estudos, facilitando a análise do que é privação de sono por atividade laboral e do que é insônia.

Uma forma de abordar a relação sono-migrânea é através da polissonografia (PSG) realizada em pacientes migranosos⁶. Sahota e Dexter mostraram uma relação consistente entre a crise de migrânea matinal e um período de sono anterior, com aumento do volume de sono não-REM III e IV e, principalmente, de sono REM: esta associação entre cefaleia matinal em que, em geral, o paciente é acordado pela dor, é coerente com a arquitetura fisiológica do sono em que já se observa um aumento da quantidade de sono REM ao final de uma noite de sono. Estas mudanças no padrão de sono de migranosos, principalmente nas duas noites anteriores a uma crise de migrânea, sugerem uma disfunção nas estruturas neuronais envolvidas na regulação do sono, tornando o hipotálamo e o tronco encefálico possíveis causadores da crise¹⁵.

Mais tarde, outro estudo observou que o aumento nos períodos de sono REM e nos períodos III e IV do sono não-REM equivale ao rebote de sono encontrado em indivíduos saudáveis quando privados de sono⁵⁸. Além disso, estes pesquisadores identificaram dois grupos de migranosos: aqueles que são acordados pela dor, chamados de “*sleep migraineurs*” (SM) e aqueles que apresentam cefaleia a qualquer hora do dia, chamados de “*non sleep migraineurs*” (NSM). Apenas os migranosos NSM apresentam sinais de privação do sono na PSG. Autores também estudaram pacientes com CTT e observaram que estes pacientes se assemelham aos migranosos NSM e diferem dos controles e dos migranosos SM, ape-

sar de dormirem a mesma quantidade de horas. Estas evidências de privação do sono nos grupos NSM e CTT sugerem que estes indivíduos precisam de mais horas de sono para não apresentarem sonolência diurna e, consequentemente, não apresentarem sinais de privação de sono à PSG⁴⁷⁻⁴⁹.

Nessa mesma perspectiva, Kim et al.⁵³ mostraram que o sono insuficiente é mais frequente em migranosos, pacientes com dor não migranosa e indivíduos sem dor, respectivamente. O tempo médio de sono relatado foi igual nos três grupos, logo, reforça a ideia de que migranosos precisam de mais horas de sono para considerá-lo como suficiente.

De fato, sua baixa eficiência está relacionada ao maior risco de cefaleia no segundo dia pós-noite avaliada⁵⁵. Quando o sono é considerado curto e se associa ao estresse, o risco de cefaleia é potencializado⁴⁶.

Pode-se avaliar, de forma mais objetiva, os estudos que analisam a quantidade de horas dormidas pelos pacientes. Migranosos que dormem menos do que 6 h por noite têm cefaleias mais frequentes e mais intensas do que migranosos que dormem mais horas de sono, além de serem mais propensos a apresentarem episódios matinais^{7,28,45,54}. Além disso, os migranosos que têm um sono mais curto podem apresentar aumento na intensidade das crises⁴³.

Entretanto, para outros autores, a qualidade é mais importante do que a duração do sono, de tal forma que um sono de má qualidade influencia a frequência e a gravidade da dor nos casos de migrânea episódica¹⁴.

Nessa mesma linha, as estratégias comportamentais, chamadas de higiene do sono, que aumentam a quantidade de horas dormidas e a qualidade do sono pelos migranosos, mostram-se efetivas para diminuição da frequência e intensidade das crises^{13,14}. Ainda que não exista redução completa do quadro, as estratégias comportamentais são capazes de transformar a migrânea crônica em migrânea episódica. Em outro estudo realizado, foi demonstrado que um estilo de vida regular, caracterizado pela realização de exercícios físicos, horário padronizado de refeições, quantidade de horas adequadas de sono e status de hidratação evita a migrânea crônica⁵².

A influência de uma boa noite de sono sobre a migrânea é tão grande que se justifica o uso de medicamentos indutores do sono⁷. Ao que tudo indica, otimizar uma noite de sono de um migranoso, seja comportamental ou farmacologicamente, pode evitar o “efeito rebote” desta relativa privação do sono encontrada nos migranosos e que está provavelmente envolvida na gênese da cefaleia.

Vários artigos associam a cefaleia da migrânea com a insônia sem que seja possível estabelecer uma relação causa-efeito^{7-9,16,45}. Ou seja, a cefaleia migranosa ou não migranosa aumenta o risco para o surgimento da insônia, assim como a insônia aumenta o risco para o surgimento de cefaleia.

Insônia e migrânea podem ser consideradas comorbidades em relação à ansiedade e à depressão^{45,50,56}, porém, não é possível estabelecer uma relação causa-efeito. Por outro lado, o somatório destes diagnósticos aumenta a frequência e a intensidade das crises de migrânea elevando o risco de transformação de uma cefaleia episódica para uma cefaleia crônica.

O exposto até aqui pela análise dos diversos estudos é convergente com a ideia de uma relação bidirecional entre migrânea e sono e com o envolvimento do hipotálamo na fisiopatologia da migrânea^{2,4,15,16}. O mecanismo específico através do qual a privação do sono provoca

a cefaleia permanece como alvo de estudo, com autores propondo novas hipóteses na tentativa de compreender este mecanismo⁵².

Gallup⁵⁹ apresentou a hipótese de que o bocejo (evento fisiológico presente em todos os mamíferos e associado à sonolência) teria uma função termorreguladora no cérebro. De acordo com essa hipótese, o ato físico de bocejar altera duas condições: a temperatura do sangue que flui para o cérebro e a velocidade com que isso é feito. A intensa abertura da mandíbula força o sangue pelos vasos sanguíneos que se afastam da cabeça, o que aumenta a velocidade com que o sangue fresco flui para o cérebro. Além disso, a inspiração profunda de ar frio durante um bocejo reduz a temperatura do sangue que flui para o cérebro. Logo, o bocejo força o sangue mais quente para longe do cérebro e, ao mesmo tempo, traz o sangue mais frio dos pulmões.

Foi observado que diversas doenças cursam com uma termorregulação considerada anormal, entre elas, a esclerose múltipla, a epilepsia e a migrânea⁴⁴. Estas três condições clínicas apresentam uma exacerbação dos bocejos nos momentos de crise ou anterior a ela. No caso da migrânea, os bocejos foram considerados o sinal precursor mais confiável do início da cefaleia⁶⁰.

A termorregulação e o sono são funções homeostáticas inter-relacionadas. Esta interação ocorre no nível do termostato da área hipotalâmica preóptica, de tal forma que o início do sono principia um declínio na curva da temperatura corporal central. Por outro lado, a privação prolongada do sono em ratos provocou um aumento da temperatura do cérebro desses animais⁶¹. As classificações subjetivas de sonolência em humanos se correlacionam com aumentos na temperatura da pele quando os indivíduos estão deitados⁶² e com aumentos na temperatura corporal central quando estão de pé. Além disso, o consumo de água quente provoca aumento da temperatura corporal e da sonolência⁶³. Dessa forma, a variação na temperatura corporal aparenta estar associada à variação correspondente na sonolência.

Uma outra função homeostática que compartilha estruturas regulatórias com o sono é o controle da alimentação. A orexina é sintetizada pelo hipotálamo lateral, tradicionalmente conhecido como “centro da fome” e, quando liberada, estimula a procura por alimento. Pode-se dizer que a orexina é a responsável pela sensação de fome. Além desse papel, a orexina é um dos neurotransmissores responsáveis pelo estado de alerta⁶⁴. A disfunção dos neurônios produtores de orexina é uma característica marcante da narcolepsia¹⁵. Recentemente, foi demonstrado que a orexina plasmática encontra-se reduzida nos migranosos no período entre as crises, o que resultou no surgimento da hipótese de que os neurônios produtores de orexina no hipotálamo são candidatos a geradores de uma crise de migrânea⁶⁵. Outras linhas de pesquisa investigam o papel do estresse oxidativo na gênese da migrânea em que, mais uma vez, a relação com a privação do sono se faz evidente.

É sabido que os neurônios do gânglio trigeminal, responsáveis por toda a sensibilidade dolorosa das estruturas intracranianas, expressam receptores do tipo TRPA1. Mais recentemente foi demonstrado que o TRPA1 é ativado pelo estresse oxidativo e que a ativação desse provoca a liberação antidrômica de CGRP, considerada molécula chave na inflamação neurogênica e, conseqüentemente, na gênese da dor migranosa⁶⁶⁻⁶⁸. Várias substâncias reconhecidas como causadoras de uma crise de migrânea são capazes de ativar o TRPA1⁶⁹.

De fato, a revisão de Borkum⁵¹ evidenciou que os gatilhos mais frequentes para uma crise de migrânea são capazes de gerar estresse oxidativo, o que coloca o estresse oxidativo como via final comum no mecanismo da gênese da crise migranosa. Em particular para o gatilho “privação do sono”, foi demonstrado que a privação do sono está associada à depleção de uma importante enzima antioxidante no cérebro, a glutatona reduzida. É importante ressaltar que, em ratos, 10% de toda a transcrição gênica desta enzima mostra oscilações com o ritmo circadiano, sugerindo alguma regulação pelos genes-relógio. Em particular, a transcrição das principais enzimas antioxidantes parece ser controlada por estes genes-relógio.

O crescente aumento nas evidências correlacionando o estresse oxidativo com a migrânea levou ao surgimento de uma nova perspectiva sobre a fisiopatologia dessa condição⁷⁰. A migrânea seria, portanto, uma resposta adaptativa que ocorre em indivíduos geneticamente predispostos, nos quais existe uma incompatibilidade entre a reserva energética do cérebro e a demanda do córtex dos migranosos, hiperexcitável pelos estímulos sensoriais. O déficit energético rompe a homeostase cortical aumentando os níveis dos radicais livres. Este aumento do estresse oxidativo é percebido pelos canais da família Panexina, cuja abertura inicia uma cascata de eventos que culmina na ativação do receptor TRPA1, na ativação trigeminovascular e, finalmente, na liberação do CGRP. A função da própria crise migranosa é restaurar a homeostase energética cerebral reduzindo o dano causado pelos radicais livres⁷¹.

A privação do sono, por causar estresse oxidativo no cérebro, provoca ou agrava as crises de migrânea. Este, por sua vez, ativa receptores TRPA1 localizados nos neurônios trigeminais de 1ª ordem, iniciando o processo de sensibilização do sistema trigeminal que culmina com a liberação de CGRP nos aferentes durais dos neurônios no gânglio trigeminal. Indivíduos migranosos frequentemente relatam uma associação entre a insônia e a crise de migrânea.

Diversos estudos apontam para uma alteração hipotalâmica na fisiopatologia da migrânea. É possível que as alterações hipotalâmicas dos migranosos promovam a alteração do sono. Haveria uma hiperatividade dos mecanismos cerebrais responsáveis pelo comportamento de fome na fase premonitória da migrânea, levando à excitação e à falta de sono. Nesse caso, a “insônia” seria a própria expressão desta disfunção de núcleos do tronco encefálico e do hipotálamo responsáveis pelo ciclo sono-vigília. A privação de sono imposta pela insônia seria capaz de gerar a crise migranosa pelo mecanismo comum de aumento do estresse oxidativo.

CONCLUSÃO

Possivelmente a privação do sono provoca ou agrava as crises de migrânea por sua capacidade de causar estresse oxidativo no cérebro, que ativa receptores TRPA1 localizados nos neurônios trigeminais de 1ª ordem, iniciando o processo de sensibilização do sistema trigeminal, que culmina na liberação antidrômica de CGRP nos aferentes durais destes neurônios no gânglio trigeminal. A relação da insônia com a migrânea parece confluir para este mesmo processo fisiopatológico, já que a privação de sono imposta pela insônia seria capaz de gerar a crise migranosa através do aumento do estresse oxidativo.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Tania Gouvêa Thomaz

Coleta de Dados, Conceitualização, Gerenciamento do Projeto, Metodologia, Redação - Preparação do original, Redação - Revisão e Edição, Supervisão

Ana Ester Amorim de Paula

Coleta de Dados, Redação - Revisão e Edição

Daniel de Moraes Alves

Coleta de Dados, Redação - Revisão e Edição

Luana Lemos Alves

Coleta de Dados, Redação - Revisão e Edição

Pedro Guilherme Mol da Fonseca

Coleta de Dados, Redação - Revisão e Edição

REFERÊNCIAS

- Blau JN. Migraine: theories of pathogenesis. *Lancet*. 1992;339(8803):1202-7.
- Blau JN. Migraine pathogenesis: the neural hypothesis reexamined. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1984;47(5):437-42.
- Charles A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. *Lancet Neurology*. 2018;17(2):174-82.
- Ashina M. Migraine. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1866-76.
- Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing. *Physiol Rev*. 2017;97(2):553-622.
- Sahota RK, Dexter JD. Sleep and headache syndromes: a clinical review. *Headache*. 1990;30(2):80-4.
- Rains JC. Optimizing circadian cycles and behavioral insomnia treatment in migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2008;12(3):213-9.
- Tran DP, Spierings EL. Headache and insomnia: their relation reviewed. *Cranio*. 2013;31(3):165-70.
- Stark CD, Stark RJ. Sleep and chronic daily headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2015;19(1):468.
- Vgontzas A, Pavlovic JM. Sleep disorders and migraine: review of literature and potential pathophysiology mechanisms. *Headache*. 2018;58(7):1030-9.
- Tisco C, Vacca A, Felbush A, Filimonova T, Gai A, Glazyrina T, et al. Migraine and sleep disorders: a systematic review. *J Headache Pain*. 2020;21(1):126.
- Pavkovic IM, Kothare SV. Migraine and sleep in children: a bidirectional relationship. *Pediatr Neurol*. 2020;109:20-7.
- Calhoun AH, Ford S. Behavioral sleep modification may revert transformed migraine to episodic migraine. *Headache*. 2007;47(8):1178-83.
- Rosenberg L, Butler N, Seng EK. Health behaviors in episodic migraine: why behavior change matters. *Curr Pain Headache Rep*. 2018;22(10):65.
- Lovati C, D'Amico D, Raimondi E, Mariani C, Bertora P. Sleep and headache: a bidirectional relationship. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2010;10(1):105-17.
- Lateef T, Swanson S, Cui L, Nelson K, Nakamura E, Merikangas K. Headaches and sleep problems among adults in the United States: Findings from the National Comorbidity Survey-Replication Study. *Cephalalgia*. 2010;31(6):648-53.
- Rasmussen BK. Migraine and tension-type headache in a general population: precipitating factors, female hormones, sleep pattern and relation to lifestyle. *Pain*. 1993;53(1):65-72.
- Robbins L. precipitating factors in migraine: a retrospective review of 494 patients. *Headache*. 1994;34(4):214-6.
- Turner LC, Molgaard CA, Gardner CH, Rothrock JF, Stang PE. Migraine trigger factors in a non-clinical Mexican-American population in San Diego county: implications for etiology. *Cephalalgia*. 1995;15(6):523-30.
- Alders EE, Hentzen A, Tan CT. A community-based prevalence: study on headache in Malaysia. *Headache*. 1996;36(6):379-84.
- Chabriat H, Danchot J, Michel P, Joire JE, Henry P. Precipitating factors of headache a prospective study in a national control-matched survey in migraineurs and nonmigraineurs. *Headache*. 1999;39(5):335-8.
- Bánk J, Márton S. Hungarian Migraine Epidemiology. *Headache*. 2000;40(2):164-9.
- Spierings ELH, Ranke AH, Honkoop PC. Precipitating and aggravating factors of migraine versus tension-type headache. *Headache*. 2001;41(6):554-8.
- Ierusalimsky R, Moreira Filho PF. Fatores desencadeantes de crises de migrânea em pacientes com migrânea sem aura. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002;60(3-A):609-13.
- Zivadinov R, Wilhelm K, Sepic-Grahovac D, Jurjevic A, Bucuk M, Brnabic-Razmilic O, et al. Migraine and tension-type headache in Croatia: a population-based survey of precipitating factors. *Cephalalgia*. 2003;23(5):336-43.
- Karli N, Zarifoğlu M, Calisir N, Akgoz S. Comparison of pre-headache phases and trigger factors of migraine and episodic tension-type headache: do they share similar clinical pathophysiology? *Cephalalgia*. 2005;25(6):444-51.
- Wöber C, Holzhammer J, Zeithofer J, Wessely P, Bingöl ÇW. Trigger factors of migraine and tension-type headache: experience and knowledge of the patients. *J Headache Pain*. 2006;7(4):188-95.
- Kelman L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia*. 2007;27(5):394-402.
- Fukui PT, Gonçalves TR, Strabelli CG, Lucchino NM, Matos FC, et al. Trigger factors in migraine patients. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008;66(3-A):494-9.
- Bokhari FA, Sami W, Shakoori TA, Ali SA, Qureshi GA. Clinical characteristics of 226 college-going female migraineurs in Lahore, Pakistan - putting ICHD-2 to the road test. *Neuro Endocrinol Lett*. 2008;29(6):965-70.
- Andress-Rothrock D, King W, Rothrock J. An analysis of migraine triggers in a clinic-based population. *Headache*. 2010;50(8):1366-70.
- Yadav RK, Kalita J, Misra UK. A Study of triggers of migraine in India. *Pain Med*. 2010;11(1):44-7.
- Carod-Artal FJ, Ezpeleta D, Martín-Barriga ML, Guerrero AL. Triggers, symptoms, and treatment in two populations of migraineurs in Brazil and Spain A cross-cultural study. *J Neurol Sci*. 2011;304(1-2):25-8.
- Haque B, Rahman KM, Hoque A, Hasan AT, Chowdhury RN, Khan SU, et al. Precipitating and relieving factors of migraine versus tension type headache. *BMC Neurol*. 2012;12:82.
- Wang J, Huang Q, Li N, Tana G, Chen B, Zhou J. Triggers of migraine and tension-type headache in China: a clinic-based survey. *Eur J Neurol*. 2013;20(4):689-96.
- Iliopoulos P, Damigos D, Kerezoudi E, Limpitaki G, Xifaras M, Skiada D, et al. Trigger factors in primary headaches subtypes: a cross-sectional study from a tertiary center in Greece. *BMC Res Notes*. 2015;8:393.
- Park JW, Chu MK, Kim JM, Park SG, Cho SJ. Analysis of trigger factors in episodic migraineurs using a smartphone headache diary applications. *PLoS One*. 2016;11(2):e0149577.
- Peris F, Donoghue S, Torres F, Mian A, Wober C. Towards improved migraine management: Determining potential trigger factors in individual patients. *Cephalalgia*. 2017;37(5):452-63.
- Lisicki M, Romagnoli ER, Piedrabuena R, Giobellina R, Schoenen J, Magis D. Migraine triggers and habituation of visual evoked potentials. *Cephalalgia*. 2018;38(5):988-92.
- Portela MC, Becerra DE, Zapata JP, Martínez JD, Rodríguez LM. Prevalencia de migraña y caracterización de una población estudiantil universitaria, Medellín. *Med U.P.B*. 2018;37(2):107-15.
- Tai MS, Yet SXE, Lim TC, Pow YZ, Goh CB. Geographical differences in trigger factors of tension-type headaches and migraines. *Curr Pain Headache Rep*. 2019;23(2):12.
- Inamorato E, Minatti-Hanntjich SN, Zukerman E. The role of sleep in migraine attacks. *Arq Neuropsiquiatr*. 1993;51(4):429-32.
- Kelman L, Rains JC. Headache and sleep: examination of sleep patterns and complaints in a large clinical sample of migraineurs. *Headache*. 2005;45(7):904-10.
- Gallup AC, Gallup GG JR. Yawning and thermoregulation. *Physiol Behav*. 2008;95(1):10-6.
- Yeung WF, Chung KF, Won CY. Relationship between insomnia and headache in community-based middle-aged Hong Kong Chinese women. *J Headache Pain*. 2010;11(3):187-95.
- Houle TT, Butschek RA, Turner DP, Smitherman TA, Rains JC. Stress and sleep duration predict headache severity in chronic headache sufferers. *Pain*. 2012;153(12):2432-40.
- Engstrom M, Hagen K, Bjork M, Gravdahl GB, Sand T. Sleep-related and non-sleep-related migraine: interictal sleep quality, arousals and pain thresholds. *J Headache Pain*. 2013;14(1):68.
- Engstrom M, Hagen K, Bjork MH, Stovner LJ, Gravdahl GB, Stjern M. Sleep quality, arousal and pain thresholds in migraineurs: a blinded controlled polysomnographic study. *J Headache Pain*. 2013;14(1):12.
- Engstrom M, Hagen K, Bjork MH, Stovner LJ, Sand T. Sleep quality and arousal in migraine and tension-type headache: the headache-sleep study. *Acta Neurol Scand*. 2014;129(198):47-54.
- Walters AB, Hamer JD, Smitherman TA. Sleep disturbance and affective comorbidity among episodic migraineurs. *Headache*. 2014;54(1):116-24.
- Borkum JM. Migraine triggers and oxidative stress: a narrative review and synthesis. *Headache*. 2016;56(1):12-35.
- Woldemanuel YW, Cowan RP. The impact of regular lifestyle behavior in migraine: a prevalence case-referent study. *J Neurol*. 2016;263(4):669-76.
- Kim J, Cho SJ, Kim WJ, Yang KI, Yun CH, Chu MK. Insufficient sleep is prevalent among migraineurs: a population-based study. *J Headache Pain*. 2017;18(1):50.
- Song TJ, Yun CH, Cho SJ, Kim WJ, Yang KI, Chu MK. Short sleep duration and poor sleep quality among migraineurs: A population-based study. *Cephalalgia*. 2018;38(5): 855-64.
- Bertisch SM, Li W, Buettner C, Mostofsky E, Rueschman M, Kaplan ER et al. Nightly sleep duration, fragmentation, and quality and daily risk of migraine. *Neurology*. 2020;94(5):489-96.
- Navarro-Pérez MP, Suller-Martí A, Bellosta-Diago E, Roche-Bueno JC, Santos-Lasaosa S. Impact of 24-hour on-call shifts on headache in medical residents: a cohort study. *Headache*. 2020;60(7):1427-31.
- Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*. 2014;146(5):1387-94.
- Rechtschaffen A, Bergmann BM. Sleep rebounds and their implications for sleep stage substrates: a response to benington and heller. *Sleep*. 1999;22(8):1038-43.

59. Gallup AC. Yawning as a brain cooling mechanism: nasal breathing and forehead cooling diminish the incidence of contagious yawning. *Evolution Psychol.* 2007;5(1):92-101.
60. Giffin NJ, Ruggiero L, Lipton RB, Silberstein SD, Tvedskov JF, Olesen J, et al. Premortory symptoms in migraine an electronic diary study. *Neurology.* 2003;60(6):935-40.
61. Everson CA, Smith CB, Sokoloff L. Effects of prolonged sleep deprivation on local rates of cerebral energy metabolism in freely moving rats. *J Neurosci.* 1994;14(11 Pt 2):6769-78.
62. Krauchi K, Cajochen C, Justice AW. Thermophysiological aspects of the three-process-model of sleepiness regulation. *Clin Sports Med.* 2005;24(2):287-300.
63. Krauchi K, Deboer T. The interrelationship between sleep regulation and thermoregulation. *Front Biosci.* 2010;15:604-25.
64. Preti A. Orexins (hypocretins): their role in appetite and arousal. *Curr Opin Investig Drugs.* 2002;3(8):1199-206.
65. Hoffmann J, Suppronsinchai W, Akerman S, Andreou AP, Winrow CJ, et al. Evidence for orexinergic mechanisms in migraine. *Neurobiol Dis.* 2015;74:137-43.
66. Borkum JM. The migraine attack as a homeostatic, neuroprotective response to brain oxidative stress: preliminary evidence for a theory. *Headache.* 2018;58(1):118-35.
67. Nassini R, Materazzi S, Benemei S, Geppetti P. The TRPA1 channel in inflammatory and neuropathic pain and migraine. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 2014;167(1):1-43.
68. Benemei S, De Cesaris F, Fusi C, Rossi E, Lupi C, Geppetti P. TRPA1 and other TRP channels in migraine. *J Headache Pain.* 2013;14(1):71.
69. Benemei S, Fusi C, Trevisan G, Geppetti P. The TRPA1 channel in migraine mechanism and treatment. *Br J Pharmacol.* 2014;171(10):2552-67.
70. Borkum JM. Brain energy deficit as a source of oxidative stress in migraine: a molecular basis for migraine susceptibility. *Neurochem Res.* 2021;46(8):1913-32.
71. Gross EC, Lisicki M, Fischer D, Sándor PS, Schoenen J. The metabolic face of migraine - from pathophysiology to treatment. *Nat Rev Neurol.* 2019;15(11):627-43.

