

A relação entre migrânea e a doença de Alzheimer

The relation between migraine and Alzheimer's disease

La relación entre la migraña y la enfermedad de Alzheimer

Alyce Maria Almeida Paes de Lira¹, Adara Falcão Gomes Mendes²,
José Fernando da Silva Lima³, José Júnior Silva dos Santos⁴,
Patrícia Clericuzi de Barros e Silva⁵, Laís Carlos de Carvalho Lira⁶,
Wagner Gonçalves Horta⁷

1.Discente do Curso de Medicina, Escola de Saúde e Ciências da Vida da Universidade Católica de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0006-2306-1051>

2.Discente do Curso de Medicina, Escola de Saúde e Ciências da Vida da Universidade Católica de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-1914-3111>

3.Discente do Curso de Medicina, Escola de Saúde e Ciências da Vida da Universidade Católica de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-8629-3104>

4.Discente do Curso de Medicina, Escola de Saúde e Ciências da Vida da Universidade Católica de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0003-4757-5338>

5.Discente do Curso de Medicina, Escola de Saúde e Ciências da Vida da Universidade Católica de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0000-4979-5076>

6.Discente do Curso de Medicina, Escola de Saúde e Ciências da Vida da Universidade Católica de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0003-0473-6509>

7.Neurologista, Doutorado em Neurologia, Professor da Escola de Saúde e Ciências da Vida da Universidade Católica de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-3349-8656>

Resumo

Introdução. Transtorno neurocognitivo de caráter multifatorial e progressivo, a Doença de Alzheimer (DA) caracteriza-se como causa mais frequente de demência. Prevalente em idosos, afeta regiões corticais fundamentais à memória, interferindo na autonomia e na qualidade de vida dos pacientes. Mediante estudos recentes, evoca-se a relação entre esse distúrbio demencial e a migrânea, uma das condições neurológicas mais presentes no globo. **Objetivos.** Identificar a relação entre migrânea e desenvolvimento da DA, analisando estudos genéticos, espectros demográficos e influência ou não dos tipos de enxaqueca. **Método.** O estudo é uma revisão sistemática baseada em artigos publicados entre 2019 e 2024, seguindo a metodologia PRISMA. Foram analisados seis estudos, com foco em pacientes com DA e/ou migrânea. A busca utilizou os descritores "Alzheimer Disease" e "Migraine Disorders". **Resultados.** Não obstante a concordância da maioria dos artigos quanto à associação enxaqueca-Alzheimer, elementos como falhas metodológicas e infortúnios na angariação de dados, impedem a afirmação do tema. Contudo, escopos genéticos, como os cromossomos um e 19, e o gene presenilina-1, foram ratificados como coeficientes na equação entre a DA e a migrânea. No que tange a influência do tipo de enxaqueca no surgimento da doença de Alzheimer, observou-se que somente o subtipo sem aura possui relação causal com a demência. **Conclusão.** A migrânea pode ser considerada um fator de risco para o desenvolvimento da DA. Assim, torna-se vital a realização de novos estudos, com rigorosa carga metodológica e mínimas limitações, para esclarecimento dessa associação e seus mecanismos.

Unitermos. Doença de Alzheimer; Transtornos de Enxaqueca; Fator de risco

Abstract

Introduction. Alzheimer's Disease (AD) is a progressive, multifactorial neurocognitive disorder characterized by the most frequent cause of dementia. Prevalent in the elderly, it affects cortical regions essential to memory, interfering with patients' autonomy and quality of life. Recent studies have suggested a relationship between this dementia disorder and migraine, one of the most common neurological conditions worldwide. **Objectives.** To identify the relationship between migraine and the development of AD, analyzing genetic studies, demographic spectra, and the influence or otherwise of migraine types. **Method.** This study is a systematic review based on articles published between 2019 and 2024, following the PRISMA

methodology. Six studies were analyzed, focusing on patients with AD and/or migraine. The search used the descriptors "Alzheimer Disease" and "Migraine Disorders". **Results.** Despite the agreement of most articles regarding the association between migraine and Alzheimer's, elements such as methodological flaws and misfortunes in data collection prevent the establishment of this theme. However, genetic parameters, such as chromosomes 1 and 19, and the presenilin-1 gene, were ratified as coefficients in the equation between AD and migraine. Regarding the influence of the type of migraine on the onset of Alzheimer's disease, it was observed that only the subtype without aura has a causal relationship with dementia. **Conclusion.** Migraine can be considered a risk factor for the development of AD. Therefore, it is vital to conduct new studies, with rigorous methodological load and minimal limitations, to clarify this association and its mechanisms.

Keywords. Alzheimer Disease; Migraine Disorders; Risk Factor

RESUMEN

Introducción. La enfermedad de Alzheimer (EA), un trastorno neurocognitivo multifactorial y progresivo, es la causa más común de demencia. Prevalente en ancianos, afecta regiones corticales fundamentales para la memoria, interfiriendo con la autonomía y la calidad de vida. Estudios recientes han destacado la relación entre este trastorno de demencia y la migraña, una de las afecciones neurológicas más comunes en el mundo. **Objetivos.** Identificar la relación entre las migrañas y el desarrollo de la EA, analizando estudios genéticos, espectros demográficos y la influencia de los tipos de migraña. **Método.** El estudio es una revisión sistemática basada en artículos publicados entre 2019 y 2024, siguiendo la metodología PRISMA. Se analizaron seis estudios centrados en pacientes con EA y/o migraña. La búsqueda utilizó los descriptores "Alzheimer Disease" y "Migraine Disorders". **Resultados.** A pesar de la coincidencia de la mayoría de los artículos sobre la asociación migraña-Alzheimer, elementos como fallas metodológicas y desaciertos en la recolección de datos impiden la confirmación del tema. Sin embargo, ámbitos genéticos, como los cromosomas uno y 19, y el gen presenilina-1, se confirmaron como coeficientes en la ecuación entre EA y migraña. En cuanto a la influencia del tipo de migraña en la aparición de la enfermedad de Alzheimer, se observó que sólo el subtipo sin aura tiene relación causal con la demencia. **Conclusión.** La migraña puede considerarse un factor de riesgo para el desarrollo de EA. Es vital realizar nuevos estudios, con un enfoque metodológico riguroso y mínimas limitaciones, para esclarecer esta asociación y mecanismos.

Palabras clave. Enfermedad de Alzheimer; Trastornos de Migraña; Factor de Riesgo

Trabalho realizado na Universidade Católica de Pernambuco. Recife-PE.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 01/12/2024

Aceito em: 30/07/2025

Endereço para correspondência: Wagner Gonçalves Horta. Escola de Saúde e Ciências da Vida. R. do Príncipe 526. Boa Vista. Recife-PE, Brasil. CEP 50050-900. Tel.: (81) 2119-4000. Email: wagner.horta@unicap.br

INTRODUÇÃO

As cefaleias primárias, incluindo migrânea, cefaleia tensional e cefaleia em salvas representam uma das condições neurológicas mais presentes no mundo, atingindo milhões de indivíduos. A migrânea, em particular, por sua elevada prevalência e impacto na qualidade de vida, é uma das principais causas de incapacitação entre as doenças neurológicas. Apesar disso, permanece subestimada em

termos de diagnóstico e tratamento apropriados, especialmente em países em desenvolvimento¹. Tal afecção pode ser classificada em episódica ou crônica, caracterizada por crises de dor de cabeça de intensidade leve, moderada ou grave, manifestando-se, geralmente, de forma unilateral, pulsátil e podendo ser acompanhada por sintomas como náuseas, vômitos e sensibilidade à luz, sons ou odores. Com fisiopatologia ainda não completamente compreendida, suas crises têm tempo de duração típico de quatro a 72 horas e podem ser precedidas por aura, que ocorre em cerca de 25% dos casos¹.

A migrânea afeta cerca de 15% da população mundial, sendo mais presente em mulheres e em indivíduos jovens e de meia-idade. Sua prevalência atinge o pico entre os 40 e 44 anos, com uma redução progressiva com o passar dos anos. Apesar disso, os impactos neuropatológicos podem persistir, aumentando o risco de comorbidades, como demência, em fases mais tardias da vida^{1,2}.

No Brasil, as cefaleias representam cerca de 9% das consultas na atenção primária à saúde, com a migrânea sendo uma das mais incapacitantes. No mundo, a *World Health Organization* (WHO) estima que cerca de 50% da população adulta já tenha experimentado pelo menos um episódio de cefaleia ao longo de sua vida, com uma pequena parcela procurando atendimento médico³. A migrânea é uma doença neurológica complexa, de alta prevalência e impacto significativo na qualidade de vida. O aprofundamento no entendimento de sua fisiopatologia, associado ao diagnóstico

precoce e tratamento adequado, é essencial para solucionar suas consequências individuais e sociais^{2,4}.

Por outro lado, a Doença de Alzheimer (DA) é a causa mais comum de demência e caracteriza-se como um transtorno neurocognitivo progressivo, multifatorial e complexo. Inicialmente, afeta o hipocampo, região cerebral fundamental para a memória, e, à medida que avança, compromete outras áreas do cérebro, configurando-se como a principal causa de demência em idosos. Essa condição interfere diretamente na autonomia e na qualidade de vida desse grupo, além de impor significativos encargos econômicos à sociedade e às famílias afetadas⁵.

Na fase inicial da doença, os sintomas predominantes incluem perda de memória e prejuízo na aprendizagem, frequentemente acompanhados de dificuldades motoras. Nos estágios avançados, ocorre uma deterioração mais abrangente das capacidades cognitivas, executivas, motoras e de linguagem⁶. Assim, a DA apresenta um início insidioso, com manifestações iniciais muitas vezes sutis, que se tornam mais evidentes e debilitantes à medida que a doença progride, culminando em um quadro severo de demência. Entretanto, é importante destacar que outras condições, como demência frontotemporal (DFT), Demência com Corpos de Lewy (DCL) e Demência Vascular (DV), também podem levar ao comprometimento cognitivo⁴.

Embora a causa exata da DA não seja completamente compreendida, acredita-se que as principais alterações neuropatológicas envolvam atrofia cortical, mais

pronunciada nas porções mediais dos lobos temporais, formação de placas neuríticas contendo depósitos de beta-amiloides e emaranhados neurofibrilares constituídos por proteína tau hiperfosforilada⁵⁻⁷. Essas alterações levam a uma perda progressiva de funções cerebrais essenciais, dificultando atividades cotidianas. Notam-se, com maior frequência, alterações na memória episódica, incluindo uma dificuldade significativa em formar novas memórias. Isso significa que, ao ser exposto a informações inéditas, o indivíduo frequentemente não consegue registrá-las de maneira eficiente para acessá-las posteriormente.

A DA é uma das principais causas de demência em indivíduos com mais de 65 anos. A prevalência e a incidência da demência aumentam exponencialmente com a idade, especialmente devido ao envelhecimento populacional global, sendo mais altas entre mulheres. A epidemiologia da doença também apresenta variações geográficas, com fatores genéticos, ambientais e sociais influenciando o risco de desenvolvimento⁷.

O diagnóstico da DA é clínico e muitas vezes confirmado apenas *post mortem*, por meio de autópsia. Contudo, exames de imagem e testes neuropsicológicos, como o Mini-Exame do Estado Mental (MEEM), podem sugerir sua presença. É comum que os pacientes apresentem combinações de diferentes patologias cerebrais, o que pode complicar tanto o diagnóstico quanto o manejo terapêutico^{4,6}.

A DA é um problema de saúde pública de extrema

relevância no Brasil, devido ao aumento progressivo da sua prevalência nos últimos anos, associado ao crescimento da expectativa de vida, à maior mortalidade e ao significativo impacto social. A DA apresentou um aumento expressivo nas hospitalizações e óbitos entre 2010 e 2020, com crescimento de 40% nas internações e 120% no número absoluto de mortes⁸. O Alzheimer é responsável por 60% a 80% dos casos de demências, com uma prevalência crescente impulsionada pelo envelhecimento global da população⁹. No Brasil, o aumento da mortalidade por DA entre 2009 e 2019 foi de 49%, posicionando a doença como a sétima maior causa de morte no país⁹.

Por outro lado, as regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste mostraram os maiores aumentos relativos na mortalidade e hospitalizações, refletindo a ampliação do acesso ao diagnóstico e serviços de saúde⁸. A idade avançada é o principal fator de risco, com indivíduos acima de 70 anos representando quase a totalidade dos casos, o que reforça o impacto do envelhecimento da população no cenário epidemiológico da doença no Brasil⁸. A heterogeneidade socioeconômica e de serviços de saúde entre as regiões brasileiras contribui para variações regionais nas taxas de mortalidade e atendimento^{8,9}.

Apesar de não haver cura definitiva para a DA, a identificação precoce e o manejo adequado são essenciais. Nesse contexto, a busca por estratégias de prevenção e tratamentos inovadores permanece uma prioridade. A compreensão dos fatores de risco modificáveis, como o

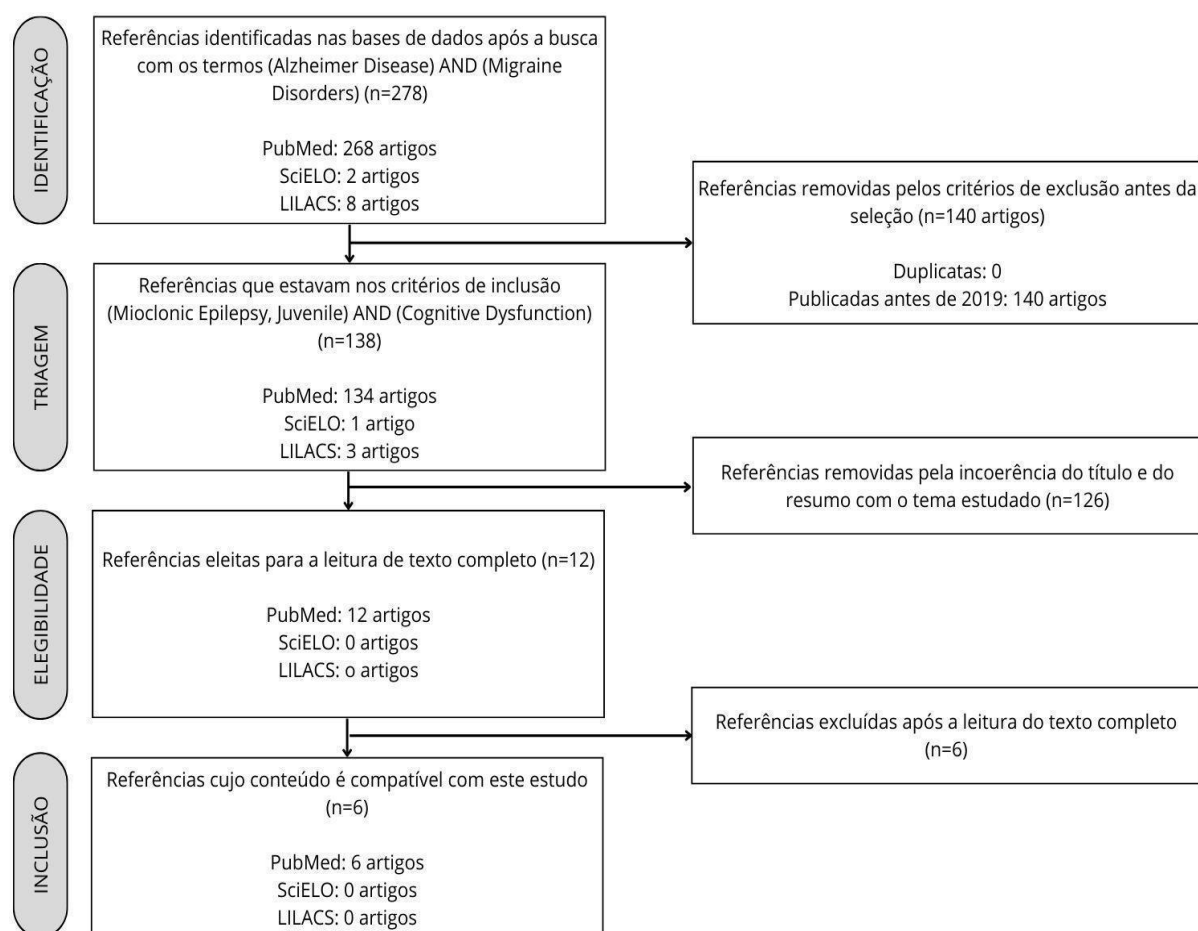
controle de comorbidades (por exemplo, hipertensão, hiperlipidemia e obesidade), a prática regular de atividade física e a estimulação cognitiva, tem ganhado destaque, pois tais intervenções podem contribuir para retardar o início e a progressão da doença^{4,6}.

Portanto, diante da relevância crescente do tema e do impacto significativo da Doença de Alzheimer sobre seus portadores, este estudo se propõe a investigar a relação entre a migrânea e o desenvolvimento da DA, buscando esclarecer as interações entre essas condições. O trabalho visa identificar características demográficas associadas à migrânea e sua possível ligação com o surgimento da DA, além de explorar aspectos genéticos e os principais genes envolvidos nessa correlação. Por fim, pretende-se também avaliar a influência dos diferentes tipos de migrânea no risco de demência e discutir as limitações dos estudos existentes, destacando a necessidade de pesquisas mais robustas e bem estruturadas sobre o tema.

MÉTODO

A presente revisão sistemática tem o intuito de investigar a possível relação entre a Doença de Alzheimer e a cefaleia, com ênfase particular na migrânea. Para isso, a revisão dos estudos seguiu a aplicação da metodologia PRISMA (Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises), objetivando a transparência e a facilidade de compreensão do processo de análise¹⁰ (Figura 1).

Figura 1. Seleção dos artigos pelo modelo PRISMA.



Nesse contexto, critérios de inclusão e exclusão específicos foram definidos para a seleção dos artigos. Foram incluídos apenas trabalhos publicados entre os anos de 2019 e 2024 e com tema compatível com esta revisão. Em contrapartida, foram excluídos os textos do tipo relato de caso e editorial, com temas que não condiziam com nossa pesquisa e que apresentavam grandes limitações que comprometem os resultados. Nesse contexto, não foi estabelecida restrição de idioma.

A pesquisa dos artigos foi conduzida nas bases

eletrônicas de dados PubMed, SciELO e LILACS, por meio da aplicação de descritores selecionados nas línguas inglesa e portuguesa, em consulta à plataforma DeCS (Descritores em Ciências da Saúde). Os descritores utilizados, portanto, foram "*Migraine*" e "*Alzheimer's Disease*", combinados com o operador booleano "*AND*".

A princípio, 278 estudos foram identificados como aptos a integrar a revisão de literatura (PubMed=258; SciELO=dois; LILACS=oito). Por não respeitar o prazo de 2019 a 2024, estabelecido como critério de inclusão, 140 artigos foram eliminados, sobrando 138 para a etapa de leitura dos títulos e resumos.

Mediante a leitura de títulos e resumos por seis revisores independentes, 126 textos foram, ainda, eliminados por incoerência com o tema estudado. Restaram, portanto, 12 estudos para leitura integral. Após a leitura completa, seis artigos foram, ainda, eliminados em função de suas limitações, como estudos com amostras de pequeno tamanho, que apresentavam diagnósticos sem questionários neurocognitivos ou não possuíam dados a respeito do uso de medicamentos por parte da população estudada. Seis artigos foram considerados como inadequados para integrar a revisão de literatura e, portanto, excluídos após sua leitura na íntegra. Dessa maneira, seis referências foram utilizadas para a construção desta revisão sistemática.

RESULTADOS

A análise dos resultados foi baseada na revisão de seis

artigos científicos, selecionados e verificados conforme critérios de inclusão e exclusão específicos, a partir das bases de dados consultadas. Esses artigos foram publicados em diversas revistas especializadas e incluem estudos de diferentes países, como Canadá, China, Estados Unidos, Itália e República da Coreia. A maioria adotou o estudo observacional (quatro artigos) e a randomização mendeliana (dois artigos), com variações no número de participantes e nas abordagens metodológicas utilizadas. A síntese das principais características e conclusões dos seis artigos selecionados está disponível no Quadro 1.

Quadro 1. Informações sintetizadas de cada estudo que compôs a revisão sistemática.

Autor/ano/ país	Tipo de estudo	Metodologia (Testes/Instrumentos analisados)	Limitações dos estudos	Informações dos Participantes de cada estudo	Conclusão do artigo sobre o tema
Geng <i>et al.</i> 2024 ⁵ Canadá	Estudo de coorte Randomização Mendeliana	Foi usado o conjunto de dados do UK Biobank. Utilizando os modelos de regressão de Cox e técnicas de correspondência de escore de propensão. Ademais, o estudo utilizou análise de randomização mendeliana (RM) para identificar a relação genética entre enxaqueca e o risco de DA.	Fato do mesmo apresentar uma população considerável (404.418), há uma variação muito grande de vários fatores como sexo, etnia, escolaridade, IMC, entre outros, sendo necessária a correção multifatorial, que, mesmo sendo algo negativo, foi realizada, mantendo, assim, o estudo estável.	Foram incluídos 404.318 indivíduos recrutados entre 2006 e 2010, com seguimento médio de 12,31 anos. Do total, 22.558 participantes apresentavam diagnóstico de enxaqueca, com idade média de 54,95 anos, sendo 55,66% do sexo feminino e 82,1% de etnia branca. O grupo controle, sem histórico de enxaqueca, foi composto por 381.760 indivíduos, com idade média de 56,21 anos, 56,71% do sexo feminino e 87,25% de etnia branca.	O artigo investiga a associação entre enxaqueca e o risco do aparecimento da DA. Os estudiosos analisaram mais de 400 mil indivíduos que a princípio não apresentavam demência ou comprometimento cognitivo. Ao analisarem, os pesquisadores observaram que pacientes com enxaqueca têm um risco maior de desenvolver DA se comparados aos sem enxaqueca. Os autores revelam que existe uma relação entre o tratamento precoce da enxaqueca e a redução de DA, mas destacam a importância de pesquisas adicionais sobre esse tópico.
Morton <i>et al.</i> 2019 ¹¹ Canadá	Estudo de Coorte Prospectivo	O estudo foi feito com base em 679 participantes residentes na comunidade com idade superior a 65 anos do Estudo de Saúde e Envelhecimento de Manitoba, triados como cognitivamente intactos no início do estudo e tinham dados completos sobre histórico de enxaqueca e foram avaliados quanto aos desfechos cognitivos em cinco anos depois.	As principais limitações relatadas no estudo foram o uso de dados autorrelatados desprovido de validação por prontuário médico ou critério padronizado. O estudo não coletou informações sobre características da enxaqueca, como frequência, intensidade e tratamento. Também não houve distinção entre enxaqueca com e sem aura.	A amostra final analisada foi composta por 679 indivíduos com cognição intacta, dados completos sobre enxaqueca e com avaliação cognitiva repetida após cinco anos de seguimento. A média de idade dos participantes foi de 75,9±6,1 anos e 61,9% eram mulheres.	O estudo aponta a migrânea como um fator de risco para síndromes demenciais, principalmente Alzheimer. A associação entre a migrânea e demência foi mais evidente em mulheres idosas e com menor nível de escolaridade. O estudo sugere a sobreposição entre os mecanismos da migrânea e da demência seja responsável por essa relação entre as condições. Também sugere que a associação com a DA possa ser influenciada por fatores genéticos, uma vez que indivíduos com Alzheimer familiar com mutação na presenilina-1 têm maior propensão a sofrer de migrânea.

Quadro 1 (cont.). Informações sintetizadas de cada estudo que compôs a revisão sistemática.

Autor/ano/ país	Tipo de estudo	Metodologia (Testes/Instrumentos analisados)	Limitações dos estudos	Informações dos Participantes de cada estudo	Conclusão do artigo sobre o tema
Hurh <i>et al.</i> 2022 ¹² República da Coreia	Estudo de Coorte	Foram utilizados os dados da Coorte de Triagem de Saúde do Seguro Nacional de Saúde da Coreia de 2002 a 2019. Com os casos-controles sem enxaqueca foram selecionados usando um pareamento de risco 1:1 com um escore de propensão dependente do tempo. O desfecho principal foi o desenvolvimento de demência por todas as causas, e o desfecho secundário foi o desenvolvimento de cada causa de demência. Após análise inicial, a taxa de incidência de demência foi analisada por regressão de Poisson, e a relação entre enxaqueca e demência foi observada por regressão de riscos proporcionais de Cox.	O diagnóstico de migrânea e demência foi baseado em dados administrativos, sujeitos a possíveis erros; houve falta de informações sobre características específicas das enxaquecas, como gravidade ou frequência, e dados insuficientes sobre a presença de aura em mais de metade dos participantes. Faltaram dados sobre variáveis importantes, como nível educacional e função cognitiva inicial.	Foi analisado o total de 88.390 participantes, 66,1% eram do sexo feminino, e a idade média inicial foi de 55,3±9,4 anos.	Pacientes com enxaqueca apresentaram risco elevado de desenvolver demência, incluindo Alzheimer (HR1,29), demência vascular (HR1,35) e outras formas de demência, em comparação com controles pareados. O risco foi maior nos primeiros cinco anos após o diagnóstico de enxaqueca, diminuindo com o tempo. A associação entre enxaqueca e demência foi consistente entre sexos, faixas etárias e independente da presença de aura. Além disso, pacientes diagnosticados com enxaqueca antes dos 60 anos ou com diagnóstico há mais de 10 anos apresentaram maior risco de demência. Embora os mecanismos exatos não sejam totalmente compreendidos, fatores como alterações na vascularização cerebral, inflamação e comorbidades podem estar envolvidos.
Zhao <i>et al.</i> 2024 ² China	Estudo observacional de associação genética	Foi feito por meio de coleta de dados de estudos de associação genômica ampla (GWAS) sobre enxaqueca, seus dois subtipos e quatro tipos comuns de demência: Alzheimer, demência vascular, frontotemporal e por corpos de Lewy. Também foram reunidas estatísticas resumidas de GWAS relacionadas a sete medidas cerebrais longitudinais que refletem alterações estruturais do cérebro com o envelhecimento.	Os tamanhos de amostra para distúrbios frontotemporais e Demência por corpos de Lewy foram limitados, o que pode afetar o poder estatístico das estimativas de randomização mendeliana. Outrossim, todos os GWAS neste estudo foram baseados em participantes de ascendência europeia, o que reduziu o viés da estratificação populacional, mas também limitou a generalização para outras populações. Por último, os GWAS neste estudo não eram específicos de sexo.	Este estudo não fornece informações específicas sobre os participantes originais, pois se baseia em estatísticas resumidas e anonimizadas, disponibilizadas por outras pesquisas genéticas previamente publicadas.	Há associação significativa entre enxaqueca geneticamente prevista e risco aumentado de DA. Nesse contexto, verificou-se que a enxaqueca acelera significativamente a atrofia anual da área total da superfície cortical e volume talâmico. Outrossim, aferiu-se que o subtipo enxaqueca sem aura aumenta o risco de DA.
Cermelli <i>et al.</i> 2023 ⁴ Itália	Revisão sistemática e meta-análise	A pesquisa foi conduzida em bases científicas como PubMed, Scopus, Web of Science, Science Direct e BMC, buscando artigos relevantes. As análises foram organizadas conforme os diagnósticos clínicos e as metodologias dos estudos.	Não foi possível realizar análises específicas por subtipo de enxaqueca (com ou sem aura), nem por sexo, devido à indisponibilidade de dados genéticos segregados. Outrossim, a exposição à enxaqueca foi considerada de forma binária, sem levar em conta variáveis clínicas como frequência ou gravidade das crises. Por fim, como foram utilizadas apenas estatísticas genéticas resumidas (summary data), não foi possível cessar informações individuais nem ajustar para potenciais fatores de confusão residuais.	A revisão sistemática agregou 203.042 indivíduos com cefaleia primária e 763.249 controles, abrangendo uma amostra combinada de mais de 966 mil participantes. Por se tratar de uma análise de dados agregados, não há apresentação unificada de dados individuais dos participantes como idade média, etnia ou distribuição detalhada por estudo.	O estudo em questão destaca a presença de uma relação significativa entre cefaleia primária e o risco de desenvolvimento de demência em idades avançadas, destacando-se a relação com a DA. No entanto, o mecanismo dessa relação ainda não está bem elucidado.

Quadro 1 (cont.). Informações sintetizadas de cada estudo que compôs a revisão sistemática.

Autor/ano/país	Tipo de estudo	Metodologia (Testes/Instrumentos analisados)	Limitações dos estudos	Informações dos Participantes de cada estudo	Conclusão do artigo sobre o tema
Daghlas <i>et al.</i> 2020 ¹³ EUA	Estudo de randomização mendeliano	Este estudo utilizou a abordagem de randomização mendeliana com dados de grandes estudos genéticos previamente publicados, não envolvendo recrutamento direto de participantes. A exposição foi definida com base no maior estudo de associação genômica ampla (GWAS) sobre enxaqueca, que incluiu 59.674 casos e 316.078 controles, todos de ascendência europeia. Os desfechos analisados incluíram a Doença de Alzheimer (DA), inteligência geral e volumes cerebrais derivados por imagem de ressonância magnética.	Primeiramente, não foi possível distinguir entre subtipos de enxaqueca (com ou sem aura), devido à ausência de variantes genéticas específicas nos dados utilizados. Também não foram realizadas análises estratificadas por sexo, o que limita a avaliação de possíveis diferenças entre homens e mulheres. Ademais, os dados analisados foram exclusivamente de indivíduos de ascendência europeia, restringindo a generalização dos achados para outras populações.	Não há como extrair ou relatar características individuais dos participantes no presente estudo, uma vez que todas as análises foram realizadas a partir de dados genéticos agregados e anonimizados, em conformidade com princípios éticos e regulamentações de privacidade de dados.	Este estudo genético traz como resultados uma improvável relação entre a enxaqueca, seu tratamento e sua prevenção e um maior risco de desenvolver a DA.

Em relação à migrânea como possível fator causal da Doença de Alzheimer (DA), quatro estudos^{2,5,11,12} reforçam a existência de uma relação entre essas condições. Além disso, Zhao *et al.*² sugerem que indivíduos com migrânea apresentam uma acelerada atrofia anual do tálamo, que é apontada como fator de risco para o desenvolvimento da DA. Por outro lado, apenas um estudo⁴ considera essa relação causal improvável, enquanto Daghlas *et al.*¹³ não encontraram informações conclusivas a esse respeito.

No que diz respeito à influência do tipo de migrânea na relação com a DA, apenas um estudo aponta para a migrânea sem aura como relevante nesse contexto². Esse mesmo artigo sugere que a presença de comorbidades pode gerar uma falsa associação entre aura e demência².

Quanto ao espectro demográfico, um estudo⁹ aponta uma maior associação entre migrânea e DA em indivíduos do

sexo feminino. Em contrapartida, Page *et al.*¹⁰ destacam uma maior prevalência em homens. Quatro artigos sugerem que mulheres brancas, com idade superior a 55 anos e baixa escolaridade, compõem o grupo mais suscetível à DA na população de indivíduos com migrânea^{2,5,11,12}. Por fim, no campo dos estudos genéticos, dois artigos não identificaram relação entre variantes genéticas e o risco de enxaqueca^{12,13}. Contudo, outros quatro estudos destacaram o envolvimento de elementos genéticos na relação entre migrânea e Alzheimer^{2,4,5,11}.

DISCUSSÃO

A relação causal entre migrânea e a Doença de Alzheimer

Quanto à migrânea como causa do desenvolvimento da DA, existe discordância entre os artigos escolhidos. Destes, quatro^{2,5,11,12} concluíram que a enxaqueca é um fator de risco para que ocorra o aparecimento da DA, Carmelli *et al.*⁴ não encontraram uma influência causal entre a migrânea ou seu tratamento e a DA e Daghlis *et al.*¹³ não encontraram informações relevantes sobre tal tema.

Pode-se perceber que não existem muitas pesquisas acerca de tal assunto, apesar da prevalência na população mundial, e, dentre aqueles escritos, muitos apresentam limitações importantes, como será descrito mais adiante.

Assim, diante da tendência observada na amostra analisada, a enxaqueca se mostra como um possível fator de risco para a DA em parte significativa dos estudos revisados.

Como exemplo de outro trabalho que traz esse assunto, há um estudo de randomização mendeliana bidirecional, que reforçou a relação de causalidade entre migrânea e doenças neurodegenerativas, ao identificar a enxaqueca como fator de risco para DA, e a demência vascular como fator de risco para enxaqueca¹⁴.

Duas meta-análises concordam com essa porção significativa dos estudos selecionados: sugerem que a migrânea é um indicador de risco para demências no geral, mas ainda são necessários mais estudos sobre tal assunto^{15,16}. É válido ressaltar que Zhao *et al.*² trazem um mecanismo dessa relação entre as patologias: mostram que existe uma atrofia anual do tálamo que ocorre de maneira mais rápida naquelas pessoas com migrânea, o que media o aparecimento da DA.

Uma revisão sistemática sobre a relação entre dor crônica e declínio cognitivo e demências, trouxe contribuições relevantes que ajudam a elucidar possíveis mecanismos causais associados à migração do quadro de migrânea para comprometimento cognitivo¹⁷. Os autores identificaram que a dor crônica está associada a déficits em diversos domínios neurocognitivos. Essa relação pode ser explicada pela sobreposição entre os sistemas neurais envolvidos no processamento da dor e aqueles responsáveis pelas funções cognitivas, o que gera um impacto mútuo entre esses circuitos. Tal interação pode interromper o processamento cognitivo normal e perpetuar um ciclo de dor persistente, alterações neuroestruturais desfavoráveis e

progressiva deterioração da função cognitiva. Além disso, os autores destacam que indivíduos com dor crônica apresentam modificações na morfologia cerebral semelhantes às observadas em quadros de declínio cognitivo e demência, como a redução do volume da substância cinzenta em áreas como o hipocampo, córtex insular, córtex cingulado anterior, tálamo e córtex pré-frontal e outras regiões. Tais mudanças também afetam redes cerebrais específicas, essenciais ao desempenho cognitivo, o que pode contribuir para um declínio mais acelerado da cognição. Esse cenário é compatível com a hipótese que associa a deterioração cognitiva à frequência, duração e intensidade dos episódios de enxaqueca, sugerindo que crises repetidas, como nas formas crônicas da doença, podem aumentar significativamente o risco de desenvolvimento de demência¹⁸.

Influência do tipo de migrânea na relação Alzheimer-enxaqueca

Na análise dos artigos, os dados encontrados mostraram uma associação significativa entre a enxaqueca e o aumento do risco de diferentes tipos de demência, incluindo Alzheimer, apresentando risco percentual que varia entre 29% e 36%, dependendo do subtipo avaliado. Esses números endossam a hipótese de que a enxaqueca pode ser um fator predisponente com grande relação para o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas. Os estudos também apontaram que tanto a enxaqueca com aura quanto sem aura estão associadas ao risco de

demência, porém a falta de informações sobre a presença de aura em mais de 50% dos pacientes limitou uma compreensão total do impacto da influência de cada tipo. Esses achados destacam a importância de novas investigações que contemplem variáveis ainda não exploradas, para melhor compreender a relação entre enxaqueca e a Doença de Alzheimer¹².

A análise dos subtipos de enxaqueca mostrou que apenas a migrânea sem aura apresentou relação causal indireta com a doença de Alzheimer (DA) e com a atrofia da área total da superfície cortical, no entanto, a migrânea com aura não demonstrou associação significativa nos estudos analisados. Essa não convergência em relação a estudos anteriores pode ser explicada pela maior prevalência de comorbidades em pacientes com aura, como acidente vascular cerebral e doença arterial coronariana, condições que são reconhecidas como fatores de risco independentes para a demências. A presença dessas comorbidades pode, portanto, inflacionar os resultados observacionais, criando uma falsa associação entre a enxaqueca com aura e a neurodegeneração². Pessoas com enxaqueca sem aura apresentam uma taxa de 19% de desenvolver demência quando comparadas a pessoas com enxaqueca com aura, as quais têm uma taxa duas vezes maior¹⁹. Além disso, uma meta-análise também abordou essa questão: as análises de subgrupos indicaram que a enxaqueca com aura esteve associada a um risco mais elevado de demência por todas as causas, em comparação à forma sem aura²⁰.

Outro ponto relevante é a associação entre neuroinflamação e enxaqueca, que pode representar um mecanismo fisiopatológico desencadeante das demências. A liberação de citocinas pró-inflamatórias, microgliose reativa e disfunção mitocondrial, características da patogênese da doença de Alzheimer, também têm sido identificadas em pacientes com enxaqueca. Nos estudos analisados apontam que a apresentação de dor de cabeça recorrente pode ativar esses mecanismos neuroinflamatórios, potencializando a predisposição à neurodegeneração⁴.

De acordo com o que foi elucidado, a relação entre enxaqueca e a doença de Alzheimer, envolve vários fatores, como o tipo e o subtipo da enxaqueca e a presença ou ausência de comorbidades associadas. A pesquisa sobre os subtipos também propôs que a migrânea sem aura mostrou uma maior relação com a doença de Alzheimer, já a migrânea com aura apresentou uma menor associação à doença. Além disso, a neuroinflamação, presente tanto na enxaqueca quanto nas doenças neurodegenerativas, pode ser algo comum entre essas condições, evidenciando que repetidos eventos de dor de cefaleia podem influenciar o surgimento de demências. Esses achados indicam que mais pesquisas são necessárias para comprovar essa interação entre esses fatores^{2,4,12}.

Espectro demográfico estudado

Com relação ao aspecto demográfico entre os estudos

selecionados, apenas quatro dão uma ênfase maior a essa questão^{2,5,11,12}. Dessa forma, ao ser realizada uma análise geral, é perceptível que a população estudada foi predominantemente feminina^{5,11,12}, da etnia branca⁵, com média de idade superior a 55 anos^{11,12}, com baixo nível de escolaridade^{5,11}.

Entretanto, quando relacionados a uma maior ocorrência de Doença de Alzheimer em pacientes com migrânea, existe uma discordância entre os fatores de risco mais presentes entre os resultados apresentados por cada artigo. Sendo assim, um estudo apresenta uma maior relação entre a ocorrência de DA em pacientes do sexo feminino quando comparados ao sexo masculino⁹, enquanto que outro estudo indica uma ocorrência ligeiramente maior em pacientes do sexo masculino quando comparados ao sexo feminino¹⁰. Apesar disso, os quatro artigos evidenciaram a presença dos fatores de risco supracitados como mais recorrentes na população com migrânea que evolui com um quadro de DA^{2,5,11,12}.

Entretanto, quando relacionados a uma maior ocorrência de Doença de Alzheimer em pacientes com migrânea, existe uma discordância entre os fatores de risco mais presentes entre os resultados apresentados por cada artigo. Sendo assim, um estudo apresenta uma maior relação entre a ocorrência de DA em pacientes do sexo feminino quando comparados ao sexo masculino¹¹, enquanto outro estudo indica uma ocorrência ligeiramente maior em pacientes do sexo masculino quando comparados ao sexo

feminino¹⁰. Apesar disso, os quatro artigos evidenciaram a presença dos fatores de risco supracitados como mais recorrentes na população com migrânea que evolui com um quadro de DA^{2,5,11,12}.

Em relação a tal tópico, para demonstrar a discordância que há na literatura, o estudo de coorte retrospectivo nacional²¹ mostra que existe uma maior associação entre o diagnóstico de migrânea e demência em homens, enquanto um estudo de caso-controle utilizando uma coorte de amostra nacional¹⁸ traz o contrário: há risco mais alto de demência em mulheres com migrânea. Este último estudo ainda pontua que tal diferença entre os gêneros pode refletir a maior longevidade feminina ou a neurologia dimórfica.

Estudos genéticos relacionados à temática

Na seara dos estudos selecionados, o arcabouço genético foi deveras abordado. Enquanto dois escritos^{12,13} não relacionaram nenhuma variante de risco de enxaqueca a análises genéticas, quatro^{2,4,5,11} trouxeram informações relevantes para o tema. Apoiados pelos mais diversos estudos gênicos, os autores^{2,4,5,11} afirmaram a associação entre migrânea e Doença de Alzheimer, destacando elementos e genótipos intrínsecos ao desenvolvimento dessa relação.

Abordando esse tópico por meio de análise por randomização mendeliana bidirecional, foi identificada, de maneira robusta, a relação positiva entre a enxaqueca geneticamente predita e o desenvolvimento da DA¹⁴.

Pesquisas envolvendo os cromossomos 1 e 19 demonstraram que ambos estão associados tanto à enxaqueca quanto à DA^{5,11}. Verificou-se também a influência do gene presenilina-1, responsável pela DA de início precoce, em indivíduos com Alzheimer familiar^{4,5,11}. Invariavelmente, os três artigos comprovaram que alterações no gene denotam maior probabilidade de enxaquecas recorrentes.

Outrossim, um estudo² lançou mão de mutáveis genéticas como variáveis instrumentais (VIs) de randomização mendeliana para investigar os efeitos causais da enxaqueca em quatro tipos comuns de demência e sete medidas cerebrais longitudinais. Aferiu-se que a enxaqueca aumentou significativamente o risco de DA e acelerou a atrofia anual da área total da superfície cortical e do volume talâmico. Sob essa perspectiva, o escopo genético sugeriu que a DA influencia a trajetória de atrofia do tálamo com a idade, sendo esta atrofia persistente, ao invés de temporária.

Não obstante as diversas assertivas aqui descritas, foi sugerida¹¹, também, a não relação entre genótipos conhecidos por seu papel no Alzheimer, tais quais o APOE e o MTHFR, e o desenvolvimento de enxaqueca. Ainda, averiguou-se que todos os trabalhos selecionados e voltados a investigações genéticas^{2,4,5,11}

destacaram a relevância da realização de mais estudos para elucidação da relação migrânea-Alzheimer em seu viés gênico. Tal esclarecimento visa a ratificar a identificação de fatores de risco para demência e amplificar a oportunidade

para construção de planos de prevenção e intervenção no risco de DA em pacientes com enxaqueca.

Limitações dos estudos selecionados

Os estudos abordados revelam limitações diversas, que refletem desafios metodológicos, técnicos e populacionais. A heterogeneidade das amostras, como observado em um dos textos, é um dos obstáculos relatados no estudo de grupos extensos. A abordagem de populações demográficas diversas, como sexo, etnia, escolaridade e IMC, apesar da possibilidade de aplicação de correção multifatorial, pode influenciar os achados⁵.

Outro aspecto limitante é a ausência de dados específicos e detalhados, relatada em vários estudos. Nesse contexto, dados sobre variáveis importantes como nível educacional, função cognitiva inicial, histórico médico, fatores comportamentais, e informações sobre características específicas das enxaquecas foram insuficientes^{11,12}. A ausência de distinção entre a presença e ausência de aura também foi relatada, apesar da relevância da informação^{11,12}. O uso de dados autorrelatados, sem validação por critério padronizado como o da *International Headache Society* (IHS) foi problematizado em um dos estudos⁵. Em outro, a utilização de dados administrativos e, portanto, passíveis de erro, pareceu comprometer a confiabilidade dos dados¹².

A dificuldade de generalização e análise dos subgrupos também foi limitante em parte dos estudos. Um dos artigos

avaliados destacou que, uma vez que todos os dados utilizados foram obtidos de populações de ascendência europeia, dificultando a aplicabilidade das informações obtidas na pesquisa a outros contextos populacionais².

Dentre os estudos eliminados devido às suas limitações metodológicas, a abordagem de amostras de pequeno tamanho foi um dos fatores responsáveis por limitar a precisão das estimativas e originar fortes inconsistências. Houve ainda a presença de forte viés de classificação, devido à utilização de diagnósticos desprovidos de registros e questionários neurocognitivos, baseados apenas no CID-10. A falta de dados sobre o uso de medicamentos como ergotamina e triptanos também mitigou a precisão e confiabilidade dos estudos excluídos.

Portanto, considerando as expressivas inconsistências identificadas nos artigos excluídos e as limitações dos estudos que integram esta revisão de literatura, torna-se evidente a necessidade de conduzir novos estudos que garantam maior confiabilidade às conclusões.

CONCLUSÃO

O presente estudo destacou a importância de investigar a relação entre migrânea e Doença de Alzheimer (DA), examinando essa interação sob diferentes aspectos, como fatores genéticos, neurofisiológicos e clínicos. Com base nos dados analisados, chegamos à conclusão de que a migrânea pode ser considerada um possível fator de risco ou contribuinte para o desenvolvimento da

DA. Diante disso, é essencial que novos estudos sejam conduzidos com maior rigor metodológico e mínimas limitações, para esclarecer essa relação e os mecanismos envolvidos. Esse avanço no entendimento permitirá esclarecer os vínculos entre essas condições e incorporar o conhecimento gerado à prática médica, contribuindo para estratégias clínicas mais eficazes e para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- 1.Cruz MC, Camargo RP, Cruz LC, Schiefelbein N, Cruz DM, Cruz MC. Migrânea: revisão de literatura. Arch Health Investig 2020;10:307-14. <https://doi.org/10.21270/archi.v10i2.4670>
- 2.Zhao L, Tang Y, Tu Y, Cao J. Genetic evidence for the causal relationships between migraine, dementia, and longitudinal brain atrophy. J Headache Pain 2024;25:93. <https://doi.org/10.1186/s10194-024-01801-7>
- 3.Thomaz TG, Paula AE, Alves DD, Alves LL, Fonseca PG. Migraine and sleep deprivation: integrative review. Braz J Pain 2021;4:379-87. <https://doi.org/10.5935/2595-0118.20210068>
- 4.Cermelli A, Roveta F, Giorgis L, Boschi S, Grassini A, Ferrandes F, et al. Is headache a risk factor for dementia? A systematic review and meta-analysis. Neurol Sci 2024;45:1017-30. <https://doi.org/10.1007/s10072-023-07069-0>
- 5.Geng C, Chen C. Migraine Association with Alzheimer's Disease Risk: Evidence from the UK Biobank Cohort Study and Mendelian Randomization. Can J Neurol Sci 2025;52:44-52. <https://doi.org/10.1017/cjn.2024.35>
- 6.Zanotto LF, Pivatto VA, Pinculini AP, Adami ER. Doença de Alzheimer: um estudo de caso sobre o transtorno neurocognitivo que mais afeta idosos. Rev Bras Geriatr Gerontol 2023;26:e230012. <https://doi.org/10.1590/1981-22562023026.230012.pt>
- 7.Aprahamian I, Brucki SMD. Doença de Alzheimer: diagnóstico e tratamento. Santana de Parnaíba: Editora Manole; 2024.
- 8.Piovesan EC, Freitas BZ, Lemanski FCB, Carazzo CA, Silva GS. Alzheimer's disease: an epidemiological analysis over the number of hospitalizations and deaths in Brazil. Arq Neuropsiquiatr 2023;81:577-84. <https://doi.org/10.1055/s-0043-1767827>
- 9.Paschalidis M, Konstantyner TCRO, Simon SS, Martins CB. Trends in mortality from Alzheimer's disease in Brazil, 2000-2019. Epidemiol Serv Saude 2023;32:e2022886. <https://doi.org/10.1590/S2237-96222023000200002>

10. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, *et al.* A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. *Epidemiologia Serv Saude* 2022;31:e2022107. <https://doi.org/10.5123/s1679-49742022000200033>
11. Morton RE, St John PD, Tyas SL. Migraine and the risk of all-cause dementia, Alzheimer's disease, and vascular dementia: A prospective cohort study in community-dwelling older adults. *Int J Geriatr Psychiatry* 2019;34:1667-76. <https://doi.org/10.1002/gps.5180>
12. Hurh K, Jeong SH, Kim SH, Jang SY, Park EC, Jang SI. Increased risk of all-cause, Alzheimer's, and vascular dementia in adults with migraine in Korea: a population-based cohort study. *J Headache Pain* 2022;23:108. <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01484-y>
13. Daghlis I, Rist PM, Chasman DI. Effect of genetic liability to migraine on cognition and brain volume: A Mendelian randomization study. *Cephalalgia* 2020;40:998-1002. <https://doi.org/10.1177/0333102420916751>
14. Chen Q, Zhang C, Wu S, He Y, Liu Y, Zheng L, *et al.* Genetic evidence for causal association between migraine and dementia: a Mendelian randomization study. *BMC Med Genomics* 2024;17:88. <https://doi.org/10.1186/s12920-024-01956-x>
15. Wang L, Wu J-C, Wang F-Y, Chen X, Wang Y. Meta-analysis of association between migraine and risk of dementia. *Acta Neurol Scand* 2022;145:87-93. <https://doi.org/10.1111/ane.13528>
16. Gu L, Wang Y, Shu H. Association between migraine and cognitive impairment: a meta-analysis. *J Headache Pain* 2022;23:88. <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01462-4>
17. Innes KE, Sambamoorthi U. The potential contribution of chronic pain and common chronic pain conditions to subsequent cognitive decline, new onset cognitive impairment, and incident dementia: a systematic review and conceptual model for future research. *J Alzheimers Dis* 2020;78:1177-95. <https://doi.org/10.3233/JAD-200960>
18. Lee SY, Lim JS, Oh DJ, Kong IG, Choi HG. Increased risk of neurodegenerative dementia in women with migraines: a nested case-control study using a national sample cohort. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e14467. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014467>
19. Islamoska S, Hansen ÅM, Wang HX, Garde AH, Andersen PK, Garde E, *et al.* Mid- to late-life migraine diagnoses and risk of dementia: a national register-based follow-up study. *J Headache Pain* 2020;21:98. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01166-7>
20. Zhu W, Zhan Y, Pei J, Fu Q, Wang R, Yang Q, *et al.* Migraine is a risk factor for dementia: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Headache Pain* 2025;26:136. <https://doi.org/10.1186/s10194-025-02078-0>
21. Lee H-J, Yu H, Gil Myeong S, Park K, Kim D-K. Mid- and Late-Life Migraine Is Associated with an Increased Risk of All-Cause Dementia and Alzheimer's Disease, but Not Vascular Dementia: A Nationwide Retrospective Cohort Study. *J Pers Med* 2021;11:990. <https://doi.org/10.3390/jpm11100990>