

CEFALÉIA NO LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Prevalência e condições associadas

Raphael Guimarães Bettero¹, Mansur Youssef Rahal¹,
Joaquim Spadoni Barboza¹, Thelma L. Skare²

RESUMO - Objetivo: Comparar a prevalência de cefaléia entre a população com lupus e normal e verificar as condições associadas à sua presença. **Método:** Analisaram-se 49 pacientes com lupus eritematoso (LES) e 50 controles quanto a episódios de cefaléia (enxaqueca e tensional). Em pacientes com LES estudou-se: presença de Raynaud, telangiectasias, vasculites cutâneas, convulsões e de anticorpos antifosfolípidos. **Resultados:** Dos lúpicos com LES, 42 tinham cefaléia (85,7%), sendo 29 casos de enxaqueca e 13 tensional; no grupo controle, 28 tinham cefaléia (57,14%), sendo 18 com enxaqueca e 10 tensionais ($p=0,0026$ para enxaqueca). Nos pacientes com LES não se encontrou associação entre enxaqueca e Raynaud ($p=0,34$), telangiectasias ($p=0,77$), vasculites cutâneas ($p=0,63$) e convulsões ($p=0,13$). Também não se encontrou associação entre enxaqueca e anticorpos anticardiolipina Ig G ($p=0,45$), IgM ($p=0,07$) ou LAC ($p=0,59$). **Conclusão:** Enxaqueca é mais prevalente na população com LES. Este achado não está associado com Raynaud, telangiectasias, vasculites cutâneas, convulsões e anticorpos antifosfolípidos.

PALAVRAS-CHAVE: lupus eritematoso sistêmico, cefaléia, anticorpo antifosfolípideo, enxaqueca.

Headache and systemic lupus erythematosus: prevalence and associated conditions

ABSTRACT - Objective: To study the prevalence of headache in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and normal population as well as associated conditions. **Method:** Forty nine SLE patients and 50 controls were analyzed for presence of headaches (tensional and migraine). In the SLE group, we studied the occurrence of Raynaud, teleangiectasis, cutaneous vasculitis, convulsions and antiphospholipid antibodies. **Results:** Among SLE patients, 42 had headaches (85.7%), 29 with migraine and 13 tensional; on the control group, 28 had headaches (57.1%), 18 migraine and 10 tension type with $p=0.0026$ for migraine. In SLE patients we did not find any association between migraine and Raynaud ($p=0.34$), teleangiectasis ($p=0.77$), cutaneous vasculitis ($p=0.63$), seizures ($p=0.13$), aCl IgG ($p=0.45$), IgM ($=0.07$) and LAC ($p=0.59$). **Conclusion:** Migraine is more prevalent in the SLE population. However, it has no relationship with Raynaud, teleangiectasis, seizures, cutaneous vasculitis and antiphospholipid antibodies.

KEY WORDS: systemic lupus erythematosus, headache, migraine, antiphospholipid antibodies.

O lupus eritematoso sistêmico (LES) é o protótipo de doença auto-imune sistêmica, de etiologia multifatorial, tendo curso e prognóstico bastante variados¹. As alterações imunológicas verificadas nesta doença se expressam sob a forma de produção excessiva de auto-anticorpos, cujo perfil pode influir nas manifestações clínicas apresentadas². Anticorpos antifosfolípidos fazem parte da gama de auto-anticorpos associada ao LES³. Aparecem em cerca de 30% destes pacientes e são responsáveis por fenômenos trombóticos de repetição (arteriais e/ou venosos), morbidade gestacional e VDRL falso positivo³. Os principais anticorpos antifosfolípidos são os anticorpos anticardio-

lipinas (aCl) IgG e Ig M e o anticorpo lupus anticoagulante (LAC)³. Entre as queixas mais comumente apresentadas pelos pacientes com LES estão fadiga, mal-estar, anorexia, perda ponderal e febre. Queixas articulares aparecem em até 90% dos casos e em 70% dos pacientes existem queixas de pele. A lesão de pele mais facilmente reconhecida é o *rash* do tipo borboleta, que é uma lesão elevada, eritematosa, de distribuição malar¹. O sistema nervoso central (SNC) também está afetado nesta entidade e um paciente com LES pode apresentar lesões isquêmicas de SNC, polineuropatias, mielite transversa, mononeurite multiplex, coréia, convulsões e psicoses entre outras mani-

Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Curitiba PR, Brasil: ¹Aluno do 6º ano do Curso de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná; ²Professora Titular da Disciplina de Reumatologia da Faculdade Evangélica do Paraná, Chefe do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

Recebido 18 Junho 2007, recebido na forma final 4 Setembro 2007. Aceito 5 Outubro 2007.

Dr. Thelma L. Skare - Rua João Alencar Guimarães 796 - 80310-420 Curitiba PR - Brasil. E-mail: tskare@onda.com.br

festações¹. Embora não faça parte das manifestações típicas do LES, a cefaléia é uma queixa freqüente nesta doença, sendo conhecida por alguns autores como cefaléia lúpica¹. Este sintoma, que contribui de maneira importante para a diminuição de qualidade de vida nestes pacientes, nem sempre é adequadamente valorizado pelo médico atendente o qual, freqüentemente, se vê preocupado com manifestações de caráter mais grave.

A associação entre cefaléia e LES é assunto debatido e controverso. Omdal e cols encontraram uma prevalência de cefaléia em pacientes com LES de 66%, porém levantaram a hipótese desta alta prevalência ser devido a coincidências epidemiológicas (de idade e sexo) nestas duas enfermidades⁴. Whitelaw e cols, estudaram pacientes lúpicos comparando-os com pessoal de enfermagem, pareados para sexo e idade, e encontraram uma prevalência de 38% nos lúpicos, contra 6% nos controles, o que foi considerado estatisticamente significativo⁵. Em contraste com estes achados, Fernandez e col. não encontraram diferenças estatísticas na prevalência de cefaléia entre os lúpicos e o grupo controle, também pareados quanto a sexo e idade⁶. Um outro aspecto controverso na literatura é o da possível associação entre a enxaqueca do paciente com LES com anticorpos antifosfolípidos. Estes anticorpos estão intimamente ligados a outras manifestações vasculares de SNC como lesões isquêmicas e coréia³. Todavia esta associação com cefaléia é menos clara. Pelo exposto fica explícita a existência de dúvidas e incertezas em relação às cefaléias presentes nos pacientes lúpicos.

O presente estudo objetiva verificar a prevalência de cefaléia em pacientes com LES, comparando-a com a prevalência da população normal. Procura, também, analisar se a presença de enxaqueca em pacientes lúpicos guarda alguma associação com outros eventos vasculares periféricos (como fenômeno de Raynaud, telangiectasias, vasculites de extremidade), convul-

sões, tempo de doença e presença de anticorpos antifosfolípidos.

MÉTODO

O presente estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Sociedade Evangélica Beneficente de Curitiba ligada à Faculdade Evangélica do Paraná, sendo obtido consentimento livre e esclarecido de todos os seus participantes.

Foram estudados 49 pacientes do ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (HUEC), com pelo menos 4 dos critérios classificatórios do *American College of Rheumatology* para diagnóstico de LES⁷. Este grupo foi comparado ao grupo controle formado por 50 acompanhantes de pacientes que estavam no ambulatório geral do HUEC, que se declararam hígidos e que foram escolhidos aleatoriamente, não possuindo nenhum vínculo com o hospital.

Os dois grupos foram classificados como portadores, ou não de cefaléia de acordo com os critérios do "Comitê de Classificação das Cefaléias da Sociedade Internacional de Cefaléia"⁸. As respostas positivas foram classificadas em enxaqueca com aura, enxaqueca sem aura e cefaléia tensional.

Pacientes com LES também avaliados quanto à presença de Raynaud, vasculites cutâneas, telangiectasias, convulsões e presença anticorpos anticardiolipinas (aCl) IgG, aCl IgM e lupus anticoagulante (LAC). Estes últimos dados foram obtidos através de busca nos prontuários.

Os dados obtidos foram estudados por tabelas de freqüência e contingência sendo aplicados os testes de Fisher, qui-quadrado e t Student conforme a variável estudada. A significância adotada foi 5%. Os cálculos foram feitos com auxílio do Software Graph Pad Prism, versão 4.0.

RESULTADOS

Os dados referentes à comparação entre os grupos de pacientes com LES e controles estão resumidos na Tabela 1.

Dos pacientes com LES, nenhum era considerado portador de manifestações neurológicas secundárias ao LES, exceto pela presença de convulsões em 4 pacientes e de transtorno psiquiátrico do tipo obsessivo-compulsivo em uma paciente. Estes 5 pacientes ti-

Tabela 1. Dados comparativos entre pacientes com lupus eritematoso sistêmico e controles.

Variável	LES (N=49)	Controle (N=50)	p
Idade média (anos)	35,3±8,5	39,8±13	0,07 [†]
Sexo	Todas mulheres	Todas mulheres	-
Presença de cefaléia	n=42 (85,7%)	n=28 (57,1%)	0,0017 [‡]
Enxaqueca**	n=29 (59,2%)*	n=18 (36,7%)*	0,026 [‡]
Enxaqueca com aura***	n=20 (68,9%)	n=9(50%)	0,19 [‡]
Cefaléia tensional	n=13 (26,5%)*	n=10 (20,4%)	0,47 [‡]

*%usadas, em relação amostra total estudada e não às cefaléias; **dado estudado em relação aos não portadores de enxaqueca; ***dado estudado em relação aos portadores de enxaqueca; [†]teste t-Student; [‡]teste qui-quadrado.

nham exame físico neurológico normal.

Todos os controles, assim como os portadores de lupus eram do sexo feminino.

Dos pacientes com LES, 42 tinham cefaléia (85,7%), sendo 29 casos de enxaqueca e 13 de cefaléia tensional. No grupo controle, 28 pessoas tinham cefaléia (57,1%), sendo 18 casos de enxaqueca e 10 do tipo tensional. Nos pacientes lúpicos que apresentaram cefaléia do tipo enxaqueca, esta era com aura em 20 dos casos (68,9%) e em 9, sem aura (31,03%). No grupo controle, dos 18 pacientes com enxaqueca, 9 (50%) pacientes tinham aura e outros 9 (50%) não. A diferença obtida na comparação de ocorrência de aura entre pacientes lúpicos com enxaqueca e grupo controle não foi significativa ($p=0,19$).

Pacientes com LES e enxaqueca tinham a seguinte distribuição etária: 10 eram menores que 30 anos (34,4%); 37,9% entre 31 e 40 anos; 27,5% eram maiores que 41 anos. Em pacientes com LES e sem enxaqueca: 30% eram menores que 30 anos, 45% entre 31 e 40, e 25% maiores que 41. Não se encontrou associação entre a presença de enxaqueca com idade das pacientes ($p=0,88$).

Em relação ao tempo de doença, as mulheres com menos de 2 anos de doença e aquelas entre 3 e 5 anos apresentaram a mesma proporção de queixa de enxaqueca, (34,4% em cada grupo) e as com mais de 5 anos somaram 31,03%. Nas pacientes que não apresentaram enxaqueca: 35% tinham menos de 2 anos de doença, 40% entre 3 e 5 anos e 25% mais de 5 anos de lupus. Não se observou associação entre aparecimento de enxaqueca e tempo de diagnóstico do LES ($p=0,80$).

Estudando-se os pacientes com LES, para a presença das outras variáveis, observou-se que 26 (53,6%) deles foram positivos para fenômeno de Raynaud, 4 (8,1%) para vasculites cutâneas, 11 (22,4%) para telangiectasias. Convulsões estavam presentes em 4 (8,1%) dos pacientes. Foi observada a presença de aCl IgG em 9 pacientes (18,3%) e de aCl IgM em 5 deles (10,2%). De 26 casos estudados, 4 foram positivos para LAC (15,3%).

De todas as mulheres com Raynaud, 17 (58,6%) apresentaram enxaqueca ($p=0,34$). Naquelas em que foi observada a presença de vasculites cutâneas, apenas 3 tinham queixa de enxaqueca ($p=0,63$). Seis das 11 com telangiectasias tinham queixas de enxaqueca ($p=0,77$) e 4 das 4 com convulsões tinham enxaqueca ($p=0,13$).

Em relação aos anticorpos encontrados, 3 dos que tinham LAC relataram enxaqueca ($p=0,59$), assim como 4 dos aCl IgG ($p=0,45$) e 1 dos aCl IgM ($p=0,07$) (Tabela 2).

Tabela 2. Estudo de associação entre enxaqueca e variáveis clínicas e anticorpos antifosfolípeos na população com LES.

Variável	Enxaqueca n=29	p
Raynaud positivo (n=26)	n=17 (58,6%)	0,34 [‡]
Vasculites cutâneas (n=4)	n=3 (10,3%)	0,63 ^{††}
Telangiectasia (n=11)	n=6 (20,6%)	0,77 [‡]
Convulsões (n=4)	n=4 (13,7%)	0,13 ^{††}
aCl IgG (n=9)	n=4 (13,7%)	0,45 ^{††}
aCl IgM (n=5)	n=1 (3,4%)	0,07 ^{††}
LAC (n=4 de 26 estudados)	n=3 (21,4%)	0,59 ^{††}

LES, lupus eritematoso sistêmico; aCl, anticorpo anticardiolipina; LAC, lupus anticoagulante; n, número da mostra; [‡]teste qui-quadrado; ^{††}teste de Fisher.

DISCUSSÃO

No presente estudo encontrou-se prevalência de cefaléia em 85,7% dos pacientes lúpicos, um número estatisticamente maior que os 57,1% do grupo controle. Em relação ao tipo de cefaléia apresentado pelos pacientes com LES, a maior incidência foi de enxaqueca com aura, fato este também observado por outros pesquisadores^{9,10}.

Neste estudo, estendemos a pesquisa à procura da associação entre presença de enxaqueca com outros eventos vasculares periféricos que podem afetar o paciente com LES, tais como fenômeno de Raynaud, vasculite cutâneas e telangiectasias. Nenhuma associação com tais eventos foi possível. Também não foi possível a associação com outro distúrbio de SNC, comum em portadores de LES, como as convulsões.

A literatura mostra resultados contraditórios quanto à associação entre enxaqueca e fenômeno de Raynaud ou presença de anticorpos antifosfolípeos. Annes e col. encontraram associação positiva entre a presença de enxaqueca, fenômeno de Raynaud e anticorpos anticardiolipina sugerindo que crises de vasoespasmo cerebral possam ser mais comuns em pessoas com vasoespasmo periférico e anticorpos antifosfolípeos¹¹. Já Verrotti e col., estudando 40 crianças, não encontraram associação entre enxaqueca e anticorpos antifosfolípeos¹². Na população adulta, Weder-Cisneros e col. encontraram alta prevalência de cefaléia em 81 pacientes com LES, mas falharam ao tentar estabelecer alguma conexão entre seu aparecimento e fenômeno de Raynaud e anticorpos antifosfolípeos¹³. Talvez essas diferenças tenham sido encontradas por problemas metodológicos, uma vez que existem diferentes métodos usados para detecção dos anticorpos antifosfolípeos e variabilidade nos níveis séricos considerados como positivos¹⁴. No presente estudo esta associação não foi constatada.

Concluindo, pode-se dizer que, na população de SLE estudada a cefaléia do tipo enxaqueca foi mais freqüente do que na população normal. A cefaléia mais comumente encontrada nos pacientes com LES é a enxaqueca com aura. Não se conseguiu estabelecer associação entre ocorrência de enxaqueca, fenômeno de Raynaud, vasculites cutâneas, telangiectasias, convulsões ou, ainda, presença de quaisquer dos anticorpos antifosfolípides.

REFERÊNCIAS

1. Mills JA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1994;330:1871-1879.
2. Hoffman IE, Peene I, Meheus L, et al. Specific antinuclear antibodies are associated with clinical features in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2004;63 (9):1155-1158.
3. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002;346:752-763.
4. Omdal R, Waterloo K, Koldingsnes W, Husby G, Mellgren SI. Somatic and psychological features of headache in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2001;28:772-779.
5. Whitelaw DA, Hugo F, Spangenberg JJ, Rickman R. Headaches in patients with systemic lupus erythematosus: a comparative study. *Lupus* 2004;13:501-505.
6. Fernandez-Nebro A, Palacios-Munoz R, Gordillo J, et al. Chronic or recurrent headache in patients with systemic lupus erythematosus: a case control study. *Lupus* 1999;8:151-156.
7. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-1277.
8. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 2004;24(Suppl 1):S1-S150.
9. Glanz BI, Venkatesan A, Schur PH, Lew RA, Khoshbin S. Prevalence of migraine in patients with systemic lupus erythematosus. *Headache* 2001;41:285-289.
10. Weder-Cisneros ND, Tellez-Zenteno JF, Cardiel MH, et al. Prevalence and factors associated with headache in patients with systemic lupus erythematosus. *Cephalalgia*. 2004;24:1013-1015.
11. Annese V, Tomietto P, Venturini P, D'Agostini S, Ferracioli G. Migraine in SLE: role of antiphospholipid antibodies and Raynaud phenomenon. *Reumatismo* 2006;59:50-58.
12. Verrotti A, Cieri F, Pellicia P, Morgese G, Chiarelli F. Lack of association between antiphospholipid antibodies and migraine in children. *Int J Clin Lab Res* 2000;30:109-111.
13. Weder Cisneros ND, Tellez-Zenteno JF, Cardiel MH, et al. Prevalence and factors associated with headache in patients with systemic lupus erythematosus. *Cephalalgia* 2004;24:1031-1044.
14. Cuadrado MJ, Sanna G. Headache and systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2003;12:943-946.