

Cefaleia em Neuroimunologia: controvérsias

Headache and Neuroimmunology: controversies

Renan Barros Domingues¹, Antônio Lúcio Teixeira²

¹Médico Neurologista. Professor da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (Emescam) e do Programa de Pós-graduação em Neurociências da UFMG.

²Médico Neurologista. Professor do Departamento de Clínica Médica da UFMG. Coordenador do Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da UFMG.

Domingues RB, Teixeira AL

Cefaléia em Neuroimunologia: controvérsias. Headache Medicine. 2010;1(2):46-52

RESUMO

Cefaleias são prevalentes em portadores de doenças autoimunes do sistema nervoso central (SNC). Algumas doenças autoimunes do SNC, como a arterite de células gigantes, são tradicionalmente reconhecidas como causa de cefaleia e, por este motivo, constam da Classificação Internacional das Cefaléias. Entretanto, em outras doenças, como no lúpus eritematoso sistêmico, esclerose múltipla e na doença de Behçet, não está totalmente elucidado se hánexo causal entre a cefaleia e a doença imunológica de base. As cefaleias são altamente prevalentes na população geral e a coexistência de uma cefaleia primária em pacientes com doenças autoimunes do SNC pode ser meramente casual. Por outro lado, a atividade inflamatória do SNC nestas doenças poderia não apenas exacerbar uma cefaleia primária pré-existente como ainda causar diretamente a cefaleia. Este artigo faz uma revisão narrativa da literatura sobre cefaleia nestas entidades, apresentando a literatura corrente acerca das possíveis inter-relações entre cefaleia e tais doenças autoimunes, analisando criticamente potenciais implicações terapêuticas do manejo das cefaleias nestas desordens neuroimunológicas.

Palavras-chave: Cefaleia; neuroimunologia; Lúpus Eritematoso Sistêmico; Esclerose Múltipla; Doença de Behçet.

ABSTRACT

Headaches are prevalent among patients with neuroimmunological disorders of the central nervous system (CNS). Some autoimmune diseases of the CNS are traditionally recognized as headache causes and therefore are included in the International Headache Disorders Classification. In other conditions, such as systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis, and Behçet's disease, it is uncertain whether there is a causal relationship between headache and the

immunologic disease. The presence of a headache history in a patient with an autoimmune disorder of the CNS may be only casual since primary headaches are very prevalent in the general population. In the other hand, CNS inflammatory activity associated with these autoimmune diseases may potentially provoke headache and may also exacerbate a preexisting primary headache. In this article we make narrative revision of the literature about this issue, presenting the current evidence of the association of headache and such immunologic disorders, and critically discuss the potential therapeutic implications in the management of headaches in patients with these autoimmune diseases.

Key words: Headache, Neuroimmunology, Systemic Lupus Erythematosus, Multiple Sclerosis, Behçet's disease.

INTRODUÇÃO

Cefaleias podem ser referidas por pacientes portadores de diversas doenças autoimunes do sistema nervoso central (SNC) (1). Entretanto, é fundamental para o neurologista que atende tais pacientes definir se a mesma é de natureza primária ou secundária, ou seja, definir se a cefaleia no portador de doença neuroimunológica refere-se à mera associação casual ou se há relação causal entre a cefaleia e o processo neuroinflamatório. Neste sentido, são três possibilidades a serem consideradas. Na primeira, o paciente tem uma cefaleia que resulta diretamente da atividade inflamatória no SNC determinada pela doença autoimune. Na

segunda, a cefaleia apenas coexiste em um mesmo paciente, não havendo nenhuma inter-relação com a doença autoimune de base. Terceiro, o paciente é portador de uma cefaleia primária, mas esta cefaleia tem sua expressão exacerbada em função da atividade inflamatória gerada pela doença autoimune do SNC. Definir qual das inter-relações ocorre em um paciente com cefaleia e doença autoimune do SNC tem implicações terapêuticas. Se a cefaleia decorre diretamente de atividade inflamatória da doença autoimune, o tratamento deveria ser direcionado para o controle do processo de autoimunidade, com imunossuppressores ou imunomoduladores. Quando a cefaleia é primária e ocorre independentemente da doença autoimune, o tratamento deverá ser feito de acordo com os parâmetros estabelecidos para o tratamento das cefaleias primárias. Na terceira situação, em que há exacerbção da cefaleia primária em função da doença autoimune, as decisões terapêuticas são mais complexas e devem ser individualizadas. Isto porque o controle adequado da atividade da doença autoimune poderia ser suficiente para o controle da cefaleia, mas poderia ser necessário combinar também o tratamento profilático da cefaleia primária com o tratamento adequado do processo autoimune.

Em algumas doenças, a relação causal entre cefaleia doença autoimune é facilmente estabelecida. Isto ocorre, por exemplo, na arterite de células gigantes (IHS 6.4.1), na angiíte primária do SNC (IHS 6.4.2), angiíte secundária do SNC (IHS 6.4.3), cefaleia atribuída a neurosarcoideose (IHS 7.3.1), nas quais a cefaleia é claramente uma manifestação da doença autoimune e o tratamento é voltado para o controle do processo inflamatório com corticoesteroides ou drogas imunossupressoras. Por este motivo, estas condições constam na Classificação Internacional das Cefaleias. Entretanto, em outras situações, esta relação é ainda pouco clara, como no lúpus eritematoso sistêmico (LES), na esclerose múltipla, na doença de Behçet e na síndrome de Sjögren. Neste artigo, discutiremos estas últimas doenças, nas quais a relação entre a cefaleia e a doença autoimune ainda não é totalmente clara, através de uma revisão narrativa e crítica da literatura.²⁻⁴

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

O LES é uma doença autoimune caracterizada pela produção de anticorpos contra componentes do núcleo das células, levando a uma ampla gama de manifestações clínicas. Patologicamente o LES é caracterizado

por inflamação sistêmica, com deposição de imunocomplexos e vasculite. A sua etiologia precisa ainda é desconhecida, mas sabe-se haver uma forte agregação familiar. Além do fator genético, participam da fisiopatologia do LES outros elementos, tais como fatores hormonais e ambientais, como exposição a drogas, agentes físicos e químicos.⁵

O LES pode acarretar complicações neurológicas, decorrentes de: 1) produção de anticorpos antifosfolípidos que aumentam o risco de trombose e complicações neurovasculares, 2) inflamação do SNC ou 3) produção de anticorpos antineuronais que comprometem a função do SNC. As consequências mais frequentes do comprometimento do SNC no LES são manifestações neuropsiquiátricas, crises epiléticas, sintomas neurológicos focais decorrentes de trombose ou vasculite, mielite e coreia.⁶

Alguns estudos têm indicado que os pacientes com LES têm frequência aumentada de cefaleia. Weder-Cisneros *et al.*⁷ encontraram maior prevalência de cefaleias em geral em pacientes com LES do que em controles com artrite reumatoide, uma outra doença autoimune sistêmica, mas com menor potencial de comprometimento do SNC. Neste estudo,⁷ os autores não identificaram diferença na prevalência de migrânea sem ou com aura nos pacientes com LES quando comparados aos controles. Os autores avaliaram diversos fatores clínicos potencialmente associados com maior risco de cefaleia, tais como manifestações de doença vascular e outras manifestações neurológicas. O único achado clínico significativamente associado à presença de cefaleia foi o fenômeno de Raynaud.⁷ Em um estudo nacional, Bettero *et al.*⁸ encontraram prevalência significativamente maior de cefaleias em geral em pacientes com LES quando comparados a controles. Quando classificadas as cefaleias em grupos de acordo com o diagnóstico clínico, a migrânea sem aura foi a única com prevalência significativamente maior nos pacientes lúpicos, não sendo observada esta diferença na migrânea com aura nem na cefaleia tensional. Nenhum achado clínico foi associado a maior risco de cefaleia neste estudo.⁸ Em outro estudo, Appenzeller *et al.*⁹ avaliaram as manifestações sistêmicas do LES em pacientes com e sem migrânea. Os autores identificaram que pacientes com migrânea apresentaram maior comprometimento sistêmico da doença que os pacientes sem migrânea, ou seja, a presença de migrânea correlacionou-se com maior atividade sistêmica da doença.⁹

O aumento de prevalência de cefaleia e o aumento de migrânea em pacientes lúpicos poderiam ser justifica-

dos por elementos em comum na fisiopatologia destas entidades. De fato, no LES ocorre aumento da expressão de diversas citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-1, a interleucina-6 e o TNF-alfa.⁵ Alguns estudos têm demonstrado que estas citocinas podem estar aumentadas nos pacientes com migrânea. Portanto, a atividade inflamatória do LES poderia teoricamente contribuir para o aparecimento de, ou para a exacerbação da migrânea.¹⁰⁻¹⁷

Tais observações têm potenciais implicações terapêuticas. Alguns estudos têm sugerido que o uso de corticoides pode ser mais eficaz do que terapias antimigranosas convencionais no controle da migrânea em pacientes lúpicos.^{18,19} Cuadrado e Sanna²⁰ propõem que, na presença de sinais de atividade de LES, através de exames de neuroimagem e do LCR, o uso de corticoides deve ser considerado para controle da cefaleia. Há relatos também de pacientes com LES e com anticorpos antifosfolípide que tiveram melhora de cefaleia incapacitante com heparina quando comparada com placebo.²¹ Devido ao pequeno número de pacientes envolvidos nesses estudos, estas observações ainda necessitam de confirmação.

SÍNDROME DO ANTICORPO ANTIFOSFOLÍPIDE (SAF)

A SAF é uma doença autoimune caracterizada por eventos trombóticos recorrentes, abortos de repetição e trombocitopenia. Esta doença resulta da produção de anticorpos antifosfolípidos (AAF), que incluem anticorpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico e anti-β2-glicoproteína-1. O mecanismo através do qual tais anticorpos determinam o surgimento de hipercoagulabilidade e fenômenos trombóticos não é conhecido.²²

As manifestações neurológicas associadas à SAF incluem: acidente vascular cerebral (AVC), síndrome de Sneddon (AVC associado a livedo reticularis), mielopatia, crises epiléticas, coréia, síndromes oculares (retinopatia por estase venosa), neuropatia periférica e desmielinização. A mais comum de todas as manifestações neurológicas da SAF é o AVC, sendo que cerca de 20% dos AVCs em pacientes com menos de 45 anos de idade estão associados à presença de AAF.²³

Discute-se se cefaleia pode ser considerada manifestação da SAF. Em um estudo europeu, encontraram-se 20,2% de prevalência de migrânea em portadores de AAF.²⁴ Hughes propôs que a pesquisa de AAF deveria ser incluída na investigação de pacientes com migrânea,

uma vez que pacientes com migrânea e AAF obtinham melhora do quadro migranoso quando tratados com corticoides. Entretanto, muitos outros autores não encontraram associação significativa entre migrânea e AAF.^{25,26} Outra evidência contrária à associação entre AAF e migrânea foi obtida através de estudo epidemiológico de associação genética entre migrânea e AAF. Neste estudo, Williams e cols.²⁷ estudaram 107 pares de gêmeos monozigóticos discrepantes em relação à presença de migrânea, não tendo encontrado diferença significativa na prevalência de AAF, sugerindo não haver interdependência genética das duas condições. Portanto, até o presente, não há evidências de associação causal entre a presença de AAF, migrânea ou qualquer outro tipo de cefaleia.

ESCLEROSE MÚLTIPLA

A esclerose múltipla (EM) é uma doença autoimune, desmielinizante e degenerativa do SNC, cujas lesões atingem predominantemente a substância branca. Inicia-se em geral entre os 20 e 55 anos de idade e é mais prevalente no sexo feminino. Na grande maioria dos casos, a EM evolui de forma remitente recorrente, com surtos que se repetem de maneira imprevisível ao longo da vida do paciente. Nos surtos, ocorre sintomatologia neurológica decorrente de lesão inflamatória do SNC. Os quadros clínicos mais frequentemente vistos nos surtos incluem neurite óptica, mielite, comprometimento cerebelar e de tronco encefálico. Além dos surtos, a EM cursa com sintomas crônicos, tais como fadiga, depressão e declínio cognitivo. O tratamento da EM remitente recorrente é usualmente feito com drogas imunomoduladoras (beta-interferonas e acetato de glatirâmer), que reduzem o risco de novos surtos e reduzem a progressão da incapacidade neurológica.^{28,29}

A ocorrência de cefaleia como possível sintoma de EM tem sido estudada. A maior parte dos estudos de prevalência de cefaleias em portadores de EM tem sugerido que a prevalência de cefaleia tensional, migrânea sem aura e migrânea com aura é maior nos portadores de EM do que nos controles, embora em outros estudos esta diferença não tenha ocorrido de forma significativa.³⁰⁻³² Não se sabe ao certo por que a EM aumentaria a prevalência destas cefaleias. Não se sabe também qual a influência dos sintomas neuropsiquiátricos da EM sobre a ocorrência destas cefaleias.

Freedman e Gray³³ sugeriram haver correlação entre

cefaleia e presença de placas em tronco cerebral. Gee *et al.*³⁴ encontraram aumento de quatro vezes no risco de migrânea em pacientes com placas em mesencéfalo/substância cinzenta periaquedutal quando comparados a pacientes sem lesões nesta região.

Outra questão que tem sido analisada é a associação entre o uso de drogas imunomoduladoras e cefaleia. Primeiro, porque os imunomoduladores podem desencadear cefaleia como parte dos sintomas gripais que ocorrem após a aplicação da injeção subcutânea ou intramuscular. Além desta questão, outros estudos têm sugerido que a cefaleia primária pré-existente pode ser agravada após o uso destas medicações.³⁵ Pölmann *et al.*,³⁶ em estudo prospectivo, identificaram que ocorreu piora da cefaleia primária em 30% dos pacientes que receberam betainterferonas e 6% dos que receberam acetato de glatirâmer. Entretanto, outros autores³⁷ não verificaram diferença significativa na prevalência de cefaleia em pacientes com EM em tratamento com os diferentes imunomoduladores.

Neuralgia do trigêmeo (NT) e neuralgia do occipital podem ocorrer em pacientes com EM quando placas desmielinizantes se desenvolvem em estruturas trigeminais ou em medula cervical alta (C1-C2). A prevalência de NT tem variado nos estudos, podendo chegar a 6,3% dos casos de EM.^{32,38}

Até o presente há poucas recomendações específicas para o tratamento de cefaleia em pacientes com EM. Pacientes com EM e que apresentem cefaleia como parte de sintomatologia gripal após uso de betainterferona têm sido orientados utilizar medicações sintomáticas, tais como paracetamol ou anti-inflamatórios não hormonais. Frohman e cols. sugeriram o uso de naproxeno, 500 a 1.000 mg, trinta minutos antes das injeções. Quando insuficiente pode-se usar prednisona 10 a 30 mg, no dia da injeção, nas duas primeiras semanas de tratamento, quando os sintomas são mais acentuados. Outra estratégia é a titulação da dose de betainterferona.³⁹ Nos pacientes previamente portadores de cefaleia primária e que tem piora da mesma após o desenvolvimento de EM ou após o uso de imunomoduladores podem beneficiar-se do uso de medicações profiláticas. Deve-se levar em conta o perfil de potenciais efeitos colaterais das medicações, pois pode haver agravamento de sintomas da EM. Por exemplo, piora cognitiva em pacientes usando topiramato, piora de retenção vesical em pacientes usando antidepressivos tricíclicos ou piora da fadiga em pacientes usando betabloqueadores.⁴⁰ Estes sintomas devem ser cuidadosamente monitorados e as doses e as

medicações devem ser ajustadas caso a caso. Não há recomendações específicas para o tratamento de neuralgias associadas à EM.

DOENÇA DE BEHÇET

A doença de Behçet (DB) é uma doença sistêmica, cuja maior prevalência ocorre do Oriente Médio, sendo mais rara na Europa e América, onde a prevalência é em torno de um caso para 100.000 habitantes. Sua etiologia é desconhecida e é caracterizada por inflamação vascular recorrente, levando a úlceras mucocutâneas, uveíte, doença neurológica, quadro musculoesquelético e gastrointestinal. Embora a patogenia da DB seja desconhecida, há evidência de associação com genes do complexo maior de histocompatibilidade, como o HLA B51. Polimorfismos em outros genes também têm sido descritos, como no gene da óxido nítrico sintetase, gene da interleucina-10 e 8 e CD28. O diagnóstico se baseia na presença de úlceras genitais e cutâneas recorrentes, lesão ocular e teste de patergia positivo, que é produzido com a introdução de uma agulha na derme do antebraço, formando-se uma pápula ou pústula após 48 horas.^{41,42}

As manifestações neurológicas na DB dividem-se em: 1) parenquimatosas - infarto cerebral, lesões em tronco cerebral, mielopatia; 2) não parenquimatosas - trombose venosa com hipertensão intracraniana, aneurisma intracraniano; 3) manifestações em sistema nervoso periférico - neuropatia e miopatia; 4) outras manifestações: meningite asséptica, manifestação tumoral, sintomas psiquiátricos e neurite óptica.⁴³ A cefaleia é o sintoma neurológico mais frequentemente visto em pacientes com DB e pode ser atribuída a diferentes condições: cefaleia sem lesões estruturais, cefaleia por lesões parenquimatosas, cefaleia secundária a trombose venosa, cefaleia secundária a inflamação ocular e cefaleia secundária a meningite.⁴³

Em algumas séries, a prevalência de cefaleia na DB é semelhante à população geral e em outras séries, há aumento de prevalência de cefaleia em pacientes com esta doença. As características das cefaleias vistas em pacientes com DB e sem lesões estruturais são semelhantes às das cefaleias primárias identificadas na população geral, entretanto, há um aumento relativo na proporção de migrânea com aura visual e sensorial.⁴³⁻⁴⁷ Em uma série de casos, a cefaleia na DB foi predominantemente em peso, bilateral e sempre acompanhada de náuseas ou vômitos.⁴⁸ Há relatos de piora

de cefaleia primária pré-existente após surgimento ou após exacerbação da DB.^{49,50}

A DB é classicamente tratada com corticoesteroides e imunossuppressores, especialmente na presença de envolvimento do SNC, devido à agressividade do quadro neurológico na DB. Embora a cefaleia seja a manifestação neurológica mais comum, em 90% dos casos a mesma é de natureza primária não havendo, portanto, recomendações terapêuticas específicas.⁴³ Deve-se investigar sempre a possibilidade de lesão estrutural do SNC ou trombose dural.^{51,52} Na presença de trombose, além do tratamento imunossupressor, alguns autores recomendam a associação com anticoagulantes.

CONCLUSÕES

De acordo com os estudos apresentados, cefaleia pode ser um sintoma das doenças supracitadas. Tal associação ocorre na forma de:

- cefaleia atribuída a doença vascular craniana ou cervical

- cefaleia atribuída a acidente vascular isquêmico (IHS 6.1.1)

- cefaleia atribuída a trombose venosa cerebral (IHS 6.6)

- cefaleia atribuída a transtorno intracraniano não vascular:

- cefaleia atribuída a meningite asséptica (IHS 7.3.2)

- cefaleia atribuída a infecção (por infecções oportunista em pacientes recebendo drogas imunossupressoras para o tratamento destas doenças IHS 9);

- cefaleia atribuída a uma substância ou a sua supressão (IHS 8)

- cefaleia induzida pelo uso ou exposição aguda a outra substância (por exemplo interferons) (IHS 8.1.10)

- neuralgia sintomática do trigêmeo (IHS 13.1.2; na esclerose múltipla)

- cefaleia atribuída a outra doença inflamatória não infecciosa (IHS 7.3.3): esta codificação deveria ser utilizada para aqueles casos em que a cefaleia correlaciona-se temporalmente com períodos de exacerbação inflamatória da doença autoimune.

Em relação à abordagem dos pacientes, os estudos apresentados permitem concluir que:

1) pacientes com história clínica compatível com migrânea e sem outros achados no exame clínico e neurológico que sugiram algumas das doenças mencionadas, não necessitam ser submetidos a exames labo-

ratoriais, incluindo exames para diagnóstico de lúpus, SFA, ressonância de encéfalo ou exame de líquido, uma vez que os estudos demonstram não haver relação causal entre a migrânea e estas doenças;

2) pacientes com diagnóstico estabelecido de doenças autoimunes do SNC e que apresentem quadro clínico de cefaleia iniciado após a doença imunológica, ou cefaleia prévia que tenha sido exacerbada após o desenvolvimento desta doença, devem ser submetidos a investigação neurológica para se descartar a possibilidade de cefaleia secundária;

3) pacientes com diagnóstico de alguma destas doenças autoimunes e apresentando simultaneamente uma cefaleia primária (exames neurodiagnósticos sem alterações) devem receber tratamento para a cefaleia primária de acordo com as diretrizes vigentes. Há relatos anedóticos de uso de corticoides e drogas imunossupressoras trazendo alívio para a cefaleia primária em pacientes portadores de algumas das doenças autoimunes citadas, mas, considerando que estes estudos envolvem poucos doentes e não são controlados, não há evidências suficientes para tal recomendação. O uso destas drogas deve-se restringir às situações em que as mesmas estejam indicadas para o tratamento da doença autoimune;

4) a escolha terapêutica de medicação profilática para uma cefaleia primária em pacientes portadores destas doenças autoimunes do SNC deve levar em conta os potenciais impactos desta medicação sobre os outros sintomas relacionados à doença imunológica, tais como piora da cognição, da fadiga, entre outros.

REFERÊNCIAS

1. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. 2nd Edition. Cephalalgia 2004;24:1-160.
2. Chew SS, Kerr NM, Danesh-Meyer HV. Giant cell arteritis. J Clin Neurosci. 2009;16:1263-8.
3. Birnbaum J, Hellmann DB. Primary angiitis of the central nervous system. Arch Neurol 2009;66:704-9.
4. Rudkin AK, Wilcox RA, Slee M, Kupa A, Thyagarajan D. Relapsing encephalopathy with headache: an unusual presentation of isolated intracranial neurosarcoidosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007;78:770-1.
5. Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. J Clin Pathol 2003;56:481-90.
6. Sanna G, Bertolaccini ML, Khamashta MA. Neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus: current therapeutic approach. Curr Pharm Des. 2008;14:1261-9.
7. Weder-Cisneros ND, Téllez-Zenteno JF, Cardiel MH, Guibert-

- Toledano M, Cabiedes J, Velásquez-Paz AL, García-Ramos G, Cantú C. Prevalence and factors associated with headache in patients with systemic lupus erythematosus. *Cephalalgia* 2004;24:1031-44.
8. Bettero RG, Rahal MY, Barboza JS, Skare TL. Headache and systemic lupus erythematosus: prevalence and associated conditions. *Arq Neuropsiquiatr* 2007;65(4B):1196-9.
 9. Appenzeller S, Costallat LT. Clinical implications of migraine in systemic lupus erythematosus: relation to cumulative organ damage. *Cephalalgia* 2004;24:1024-30.
 10. Koçer A, Memisogullari R, Domaç FM, İlhan A, Koçer E, Okuyucu S, Özdemir B, Yüksel H. IL-6 levels in migraine patients receiving topiramate. *Pain Pract* 2009;9(5):375-9.
 11. Bockowski L, Sobaniec W, Zelazowska-Rutkowska B. Proinflammatory plasma cytokines in children with migraine. *Pediatr Neurol* 2009;41(1):17-21.
 12. Asuni C, Stochino ME, Cherchi A, Manchia M, Congiu D, Manconi F, Squassina A, Piccardi MP, Del Zompo M. Migraine and tumour necrosis factor gene polymorphism. An association study in a Sardinian sample. *J Neurol* 2009;256(2):194-7.
 13. Rozen T, Swidan SZ. Elevation of CSF tumor necrosis factor alpha levels in new daily persistent headache and treatment refractory chronic migraine. *Headache* 2007;47(7):1050-5.
 14. Fidan I, Yüksel S, Ymir T, et al. The importance of cytokines, chemokines and nitric oxide in pathophysiology of migraine. *J Neuroimmunol* 2006;171(1-2):184-8.
 15. Vanmolkt FH, de Hoon JN. Increased C-reactive protein in young adult patients with migraine. *Cephalalgia* 2007;27:843-46.
 16. Domingues RB, Teixeira AL. Migrânea e inflamação. *Migrâneas cefaleias* 2009;12(3):126-30.
 17. Tanure MT, Gomez RS, Hurtado RC, Teixeira AL, Domingues RB. Increased serum levels of brain-derived neurotropic factor during migraine attacks: a pilot study. *J Head Pain* 2010;11:427-30.
 18. Brandt KD, Lessell S. Migrainous phenomena in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1978;21(1):7-16.
 19. Chatham WW, Kimberly RP. Treatment of lupus with corticosteroids. *Lupus*. 2001;10(3):140-7.
 20. Cuadrado MJ, Sanna G. Headache and systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2003;12(12):943-6.
 21. Cuadrado MJ, Khamashta MA, D'Cruz D, Hughes GR. Migraine in Hughes syndrome--heparin as a therapeutic trial? *QJM* 2001;94(2):114-5.
 22. Lim W. Antiphospholipid antibody syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009:233-9.
 23. Rodrigues CE, Carvalho JF, Shoenfeld Y. Neurological manifestations of antiphospholipid syndrome. *Eur J Clin Invest* 2010;40(4):350-9.
 24. Cervera R, Boffa MC, Khamashta MA, Hughes GR. The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. *Lupus* 2009;18(10):889-93.
 25. Montalbán J, Cervera R, Font J, Ordi J, Vianna J, Haga HJ, Tintoré M, Khamashta MA, Hughes GR. Lack of association between anticardiolipin antibodies and migraine in systemic lupus erythematosus. *Neurology* 1992;42(3 Pt 1):681-2.
 26. Tietjen GE, Day M, Nossir L, et al. Role of anticardiolipin antibodies in young persons with migraine and transient focal neurological events: a prospective study. *Neurology* 1998;50:1433-40.
 27. Williams FM, Cherkas LF, Bertolaccini ML, Murru V, Surdulescu GL, Hughes GR, et al. Migraine and antiphospholipid antibodies: no association found in migraine-discordant monozygotic twins. *Cephalalgia* 2008;28(10):1048-52.
 28. Zuvich RL, McCauley JL, Pericak-Vance MA, Haines JL. Genetics and pathogenesis of multiple sclerosis. *Semin Immunol*. 2009;21:328-33.
 29. Birnbaum G. Current and future treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Curr Opin Drug Discov Devel*. 2010;13(2):214-25.
 30. La Mantia L. Headache and multiple sclerosis: clinical and therapeutic correlations. *Neurol Sci*. 2009;30 Suppl 1:S23-6.
 31. Doi H, Matsushita T, Isobe N, Ishizu T, Ohyagi Y, Kira J. Frequency of chronic headaches in Japanese patients with multiple sclerosis: with special reference to opticospinal and common forms of multiple sclerosis. *Headache*. 2009;49(10):1513-20.
 32. Putzki N, Pfriem A, Limmroth V, Yaldizli O, Tettenborn B, Diener HC, Katsarava Z. Prevalence of migraine, tension-type headache and trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2009;16(2):262-7.
 33. Freedman MS, Gray TA. Vascular headache: a presenting symptom of multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci*. 1989;16(1):63-6.
 34. Gee JR, Chang J, Dublin AB, Vijayan N. The association of brainstem lesions with migraine-like headache: an imaging study of multiple sclerosis. *Headache*. 2005;45(6):670-7.
 35. Langer-Gould A, Moses HH, Murray TJ. Strategies for managing the side effects of treatments for multiple sclerosis. *Neurology* 2004;63(11 Suppl 5):S35-41.
 36. Pöllmann W, Erasmus LP, Feneberg W, Then Bergh F, Straube A. Interferon beta but not glatiramer acetate therapy aggravates headaches in MS. *Neurology* 2002;59(4):636-9.
 37. Boneschi FM, Colombo B, Annovazzi P, Martinelli V, Bernasconi L, Solaro C, Comi G. Lifetime and actual prevalence of pain and headache in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008;14(4):514-21.
 38. Solaro C, Bricchetto G, Amato MP, Cocco E, Colombo B, D'Aleo G, et al; PaMS Study Group. The prevalence of pain in multiple sclerosis: a multicenter cross-sectional study. *Neurology* 2004;63(5):919-21.
 39. Frohman E, Phillips T, Kokel K, Van Pelt J, O'Leary S, Gross S, et al. Disease-modifying therapy in multiple sclerosis: strategies for optimizing management. *Neurologist* 2002;8(4):227-36.
 40. Dodick DW, Silberstein SD. Migraine prevention. *Pract Neurol* 2007;7(6):383-93.
 41. Yazici H. Behçet's syndrome: an update. *Curr Rheumatol Rep* 2003;5(3):195-9.
 42. Yazici H, Fresko I, Yurdakul S. Behçet's syndrome: disease manifestations, management, and advances in treatment. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;3(3):148-55.
 43. Siva A, Saip S. The spectrum of nervous system involvement in Behçet's syndrome and its differential diagnosis. *J Neurol* 2009;256(4):513-29.

44. Volpinari S, Monaldini C, Capone JG, Lo Monaco A, La Corte R, Trotta F, Govoni M. Headache in Behçet's disease: case-control study and literature review. *Reumatismo* 2009;61(3):174-81.
45. Aykutlu E, Baykan B, Akman-Demir G, Topcular B, Ertas M. Headache in Behçet's disease. *Cephalalgia* 2006;26(2):180-6.
46. Borhani Haghighi A, Aflaki E, Ketabchi L. The prevalence and characteristics of different types of headache in patients with Behçet's disease, a case-control study. *Headache* 2008;48(3):424-9.
47. Saip S, Siva A, Altintas A, Kiyat A, Seyahi E, Hamuryudan V, Yazici H. Headache in Behçet's syndrome. *Headache* 2005;45(7):911-9.
48. Monastero R, Mannino M, Lopez G, Camarda C, Cannizzaro C, Camarda LK, *et al.* Prevalence of headache in patients with Behçet's disease without overt neurological involvement. *Cephalalgia* 2003;23(2):105-8.
49. Kidd D. The prevalence of headache in Behçet's syndrome. *Adv Exp Med Biol.* 2003;528:377-9.
50. Kidd D. The prevalence of headache in Behçet's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(5):621-3.
51. Fujikado T, Imagawa K. Dural sinus thrombosis in Behçet's disease--a case report. *Jpn J Ophthalmol.* 1994;38(4):411-6.
52. Wechsler B, Gerber S, Vidailhet M, Dormont D. neurologic manifestations of Behçet's disease. *Ann Med Interne (Paris)* 1999;150(7):555-61.

Correspondência

Dr. Renan Domingues

Rua Professor Almeida Cousin, 125, sala 1310.

Enseada do Suá

29050-565 – Vitória, ES.