



ARTIGO ORIGINAL

Avaliação da relação entre enxaqueca e psoríase: estudo de caso-controle^{☆,☆☆}



Mohammad Sarkhani ^{a,*}, Majid Rostami Mogaddam ^b,
Ghasem Fattahzadeh-Ardalani ^c e Nasrin Fouladi ^d

^a Comitê de Pesquisa dos Alunos, Faculdade de Medicina, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Irã

^b Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Irã

^c Departamento de Neurologia, Faculdade de Medicina, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Irã

^d Departamento de Medicina Comunitária, Faculdade de Medicina, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Irã

Recebido em 16 de março de 2022; aceito em 27 de abril de 2022

PALAVRAS-CHAVE

Cefaleia;
Enxaqueca;
Psoríase

Resumo

Fundamentos: Embora vários estudos recentes tenham tentado descrever a associação entre psoríase e enxaqueca, há poucos dados a esse respeito.

Objetivo: Explorar a relação entre enxaqueca e psoríase.

Métodos: Um total de 312 pacientes com psoríase e 312 controles pareados por idade e sexo sem psoríase foram recrutados neste estudo de caso-controle. Com base no diagnóstico de enxaqueca, eles foram divididos em quatro subgrupos: psoríase com (PE+) e sem (PE-) enxaqueca e controle com (CE+) e sem (CE-) enxaqueca. Os subgrupos foram comparados quanto às características da enxaqueca e da psoríase.

Resultados: A média de idade (DP) dos pacientes e controles (139 homens em cada grupo) foi de 43,2 (13,2) anos. Os pacientes com psoríase foram significativamente mais propensos a ter enxaqueca (OR = 2,789). A ocorrência de enxaqueca com aura foi significativamente maior no grupo PE+ do que no grupo CE+ (p = 0,007). A média do escore PASI (p = 0,001), frequência de psoríase moderada e grave (p = 0,048) e frequência de pacientes com artrite psoriásica (p < 0,001) foram significativamente maiores no grupo PE+ em comparação ao PE-. O risco de enxaqueca aumentou substancialmente com o aumento da gravidade da psoríase (OR = 2,062; OR = 3,248 e OR = 4,586 para psoríase leve, moderada e grave, respectivamente) e com a presença de artrite psoriásica (OR = 2,438 e OR = 12,930 para pacientes sem e com artrite psoriásica, respectivamente).

Limitações do estudo: Estudo de natureza observacional, não incluindo todos os fatores de confusão, não abordando relação de causa e efeito.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2022.04.009>

☆ Como citar este artigo: Sarkhani M, Mogaddam MR, Fattahzadeh-Ardalani G, Fouladi N. Evaluation of the relationship between migraine and psoriasis: a case-control study. An Bras Dermatol. 2023;98:316–23.

☆☆ Trabalho realizado no Imam Reza Hospital, Ardabil, Irã.

* Autor para correspondência.

E-mail: mohamadsarkhani@yahoo.com (M. Sarkhani).

Conclusões: Em comparação com o grupo-controle não psoriásico, pacientes com psoríase estão predispostos a risco significativamente maior de enxaqueca, particularmente enxaqueca com aura; pacientes com psoríase com doença mais grave e aqueles com artrite psoriásica apresentam risco significativamente maior de ter enxaqueca e o *migraine headache index* é significativamente maior em pacientes com psoríase.

© 2023 Publicado por Elsevier España, S.L.U. em nome de Sociedade Brasileira de Dermatologia. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

A psoríase é doença de pele crônica e recidivante, caracterizada por placas cutâneas descamativas.¹ A prevalência da psoríase difere por idade, sexo, região e etnia e estima-se que afete cerca de 2% a 12% da população humana em várias comunidades.² Há um conhecimento crescente de que a psoríase vai além de uma “doença apenas da pele”. Foi demonstrado que ela tem manifestações sistêmicas e comorbidades significantes em comum com várias doenças inflamatórias crônicas, incluindo artrite reumatoide, doenças cardiovasculares, hipertensão, diabetes *mellitus*, obesidade e hiperlipidemia.³

A enxaqueca é distúrbio neurológico acompanhado de inflamação. É doença prevalente, afetando quase 10% a 20% da população adulta em todo o mundo.⁴ As dores de cabeça da enxaqueca são consideradas uma das principais causas de incapacidade nas atividades da vida diária. A doença é classificada como a sexta razão para anos perdidos por incapacidade em todo o mundo.⁵ É relatado que a enxaqueca apresenta comorbidade com outras doenças e condições inflamatórias, incluindo artrite reumatoide,⁶ doença cardiovascular,⁷ obesidade⁸ e doença inflamatória intestinal.⁹

A patogênese da enxaqueca e da psoríase não é totalmente compreendida. Entretanto, explorar a patogênese proposta dessas condições sugere algumas sobreposições compartilhadas e fisiopatologia comum entre elas. Por exemplo, foi proposto o papel da endotelina e do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) na enxaqueca^{10,11} e na patogênese da psoríase^{12,13}. O óxido nítrico foi implicado em crises de enxaqueca,¹⁴ e seu possível papel na patogênese e na gravidade da psoríase também foi sugerido.¹⁵ Além disso, psoríase e enxaqueca estão significativamente associadas a comorbidades compartilhadas, incluindo doenças cardiovasculares e acidentes vasculares cerebrais.^{3,7} Alguns dos biomarcadores compartilhados entre psoríase e enxaqueca, isto é, citocinas, TNF- α e interleucinas, foram propostos como biomarcadores diagnósticos para psoríase e enxaqueca ou sua gravidade.^{16,17}

Dadas todas as evidências, essas duas doenças parecem ser condições inflamatórias com possível inter-relação. Compreender essa relação potencial é digno de nota e pode fornecer uma nova visão sobre os mecanismos subjacentes de ambas as doenças. Alguns estudos se concentraram em explorar a associação entre enxaqueca e psoríase. Dois estudos de coorte mostraram o aumento do risco de enxaqueca em pacientes com psoríase.^{18,19} Entretanto, o tipo de enxaqueca não foi abordado nesses estudos retrospectivos. Uma relação direta significativa entre enxaqueca e

psoríase foi encontrada em dois estudos transversais,^{20,21} enquanto outro estudo não mostrou nenhuma associação entre enxaqueca e psoríase.²² No entanto, nenhum dos três trabalhos examinou as características da enxaqueca e da psoríase. Um estudo revelou maior frequência de enxaqueca com aura em pacientes com psoríase e enxaqueca do que em pacientes com enxaqueca sem psoríase.²³ Entretanto, o grupo-controle nesse estudo foi selecionado apenas a partir de casos de enxaqueca e, conseqüentemente, a frequência geral de enxaqueca no grupo de psoríase não foi avaliada em comparação com o grupo-controle ou a razão de chances (*odds ratio*). Um estudo recente que explorou a relação entre as características da enxaqueca e da psoríase constatou que a gravidade da psoríase no subgrupo de psoríase com enxaqueca foi maior do que no subgrupo de psoríase sem enxaqueca.²⁴ Entretanto, esse estudo não incluiu um grupo-controle sem psoríase.

Dada a inadequação das informações disponíveis sobre a relação entre enxaqueca e psoríase, o presente estudo teve como objetivo investigar mais a fundo a relação entre essas duas doenças por meio de um estudo de caso-controle.

Métodos

O presente estudo foi um estudo de caso-controle. O número de casos e controles necessários para o estudo foi determinado com base nos resultados de estudo piloto e utilizando fórmula de tamanho de amostra para estudos de caso-controle pareados.^{25,26} Os cálculos relacionados ao tamanho da amostra foram realizados no *software* StatsDirect (versão 3.3.5, 2021, StatsDirect Ltd., Reino Unido) que usa a fórmula mencionada. O estudo piloto incluiu 60 pacientes com psoríase e 60 controles pareados por idade e sexo, obtendo os seguintes resultados: coeficiente de correlação para exposição entre casos e controles = 0,129; probabilidade de exposição entre o grupo controle = 0,133; e razão de chances = 1,98. Com esses dados e considerando alfa = 0,05, poder = 0,85 e razão controles por caso = 1, o tamanho da amostra em cada grupo foi calculado como 312.

Os indivíduos com psoríase foram selecionados entre pacientes encaminhados ao Ambulatório de Dermatologia de um hospital-escola por meio de um método de amostragem conveniente. Os critérios de inclusão para o grupo com psoríase foram: diagnóstico de psoríase com base em exame clínico por dermatologista, idade acima de 18 anos, duração da psoríase de pelo menos seis meses, ausência de outras doenças de pele e consentimento para participação no estudo. O grupo-controle foi recrutado dentre pessoas saudáveis encaminhadas para as clínicas hospitalares como acompanhantes dos pacientes e foi pareado com o grupo de

psoríase em termos de idade e sexo. O grupo-controle atendeu aos seguintes critérios de inclusão: idade acima de 18 anos, sem psoríase e consentir em participar do estudo. Os critérios de exclusão em ambos os grupos foram os seguintes: uso de medicamentos psiquiátricos (como tranquilizantes e antidepressivos), tabagismo, dependência de substâncias ou álcool, presença de doença sistêmica (incluindo hipertensão, diabetes *mellitus*, doença cardíaca, disfunção renal), problemas neurológicos (incluindo convulsões ou distúrbios congênitos do sistema nervoso) e cefaleia não enxaqueca.

Informações sobre idade, sexo e índice de massa corporal (IMC) foram determinadas para todos os participantes e registradas em lista de verificação para cada indivíduo. Informações relacionadas à psoríase, incluindo tipo, gravidade, duração, áreas corporais afetadas e existência de artrite psoriásica (AP), foram coletadas para os pacientes do grupo de casos. A gravidade da psoríase foi determinada com base no escore PASI,²⁷ e a AP foi diagnosticada pelos critérios PASCAR.²⁸ Em seguida, os pacientes com psoríase e o grupo-controle foram avaliados por um neurologista para o diagnóstico de enxaqueca e suas características, incluindo tipo de enxaqueca, frequência da cefaleia (número de crises de cefaleia em um mês), intensidade da cefaleia (soma da gravidade das crises de cefaleia em um mês/número de crises), duração da cefaleia (soma das horas de crises de cefaleia em um mês/número de crises) e *migraine headache index* (gravidade da cefaleia \times duração da cefaleia \times frequência da cefaleia/30).²⁹ O diagnóstico de enxaqueca foi feito de acordo com os critérios da International Headache Society,³⁰ e a gravidade da cefaleia foi avaliada pela Escala Visual Analógica (EVA). O grupo psoríase (Grupo P) e o grupo controle (Grupo C) foram divididos em subgrupos de psoríase com enxaqueca (PE+), psoríase sem enxaqueca (PE-), controle com enxaqueca (CE+) e controle sem enxaqueca (CE-) e comparados em relação às características da enxaqueca e da psoríase.

O teste de Qui-quadrado foi aplicado para avaliar a frequência de enxaqueca entre os grupos P e C. Dada a distribuição não normal das variáveis quantitativas, avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov, essas foram comparadas entre dois grupos utilizando o teste U de Mann-Whitney e entre três ou mais grupos usando o teste de Kruskal-Wallis. As razões de chances foram determinadas utilizando a análise de regressão logística. O nível de significância foi estabelecido em 0,05 para todas as análises.

O *software* StatsDirect (versão 3.3.5, 2021, StatsDirect Ltd., Reino Unido) foi usado para calcular o tamanho da amostra. Todas as outras análises foram realizadas com o *software* SPSS para Windows (versão 25.0, IBM Inc., EUA).

O presente estudo recebeu aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Ardabil University of Medical Sciences em 16 de novembro de 2020 (código de ética: IR.ARUMS.REC.1399.448). A participação neste estudo foi voluntária, e todos os participantes foram incluídos no estudo após darem o consentimento informado.

Resultados

A média de idade (DP) dos pacientes e controles (139 homens, 173 mulheres em cada grupo) foi de 43,2 (13,2) anos. Os dois grupos não apresentaram diferença

significante no IMC ($p=0,079$). Todos os pacientes tinham psoríase vulgar. A duração da psoríase na maioria dos pacientes foi de dois a cinco anos (39,7%). As áreas envolvidas incluíram membros inferiores (6,3%), membros superiores (59,9%), cabeça e pescoço (50,3%) e tronco (41%). A gravidade da psoríase era leve em 56,1%, moderada em 23,1% e grave em 20,8% dos pacientes. AP estava presente em 5,8% dos pacientes (tabela 1).

A frequência de enxaqueca no grupo psoríase (21,2%) foi significativamente maior do que no grupo-controle (8,7%; $p < 0,00$; tabela 1).

Enxaqueca com aura e o *migraine headache index* foram significativamente maiores no grupo PE+ do que no grupo CE+ ($p=0,007$ e $p=0,015$, respectivamente). Entretanto, não houve diferença significativa entre esses dois grupos em relação à gravidade ($p=0,422$), frequência ($p=0,070$) e duração da cefaleia ($p=0,247$; tabela 2).

A média do escore PASI ($p=0,001$), frequência de psoríase moderada e grave ($p=0,048$) e frequência de pacientes com AP ($p < 0,001$) foram significativamente maiores no grupo PE+ em comparação ao PE- (tabela 3).

O modelo de regressão logística revelou que, em comparação com o grupo-controle, os pacientes com psoríase eram significativamente mais propensos a ter enxaqueca (OR = 2,789; IC95% 1,722-4,518; $p < 0,001$). O risco de enxaqueca aumentou substancialmente nos pacientes com psoríase com o aumento da gravidade da doença (OR = 2,062; IC95% 1,173-3,625; $p=0,012$; OR = 3,248; IC95% 1,649-6,397; $p=0,001$; e OR = 4,586; IC95% 2,360-8,912; $p < 0,001$ para doença leve, moderada e grave, respectivamente) e com a presença de AP (OR = 2,438; IC95% 1,488-3,996; $p < 0,001$ e OR = 12,930; IC95% 4,567-36,607; $p < 0,001$ para pacientes com e sem AP, respectivamente; tabela 4).

Discussão

Nossos resultados demonstraram frequência significativamente maior de enxaqueca no grupo psoríase em comparação com grupo-controle ($p < 0,001$). Além disso, os resultados da análise de regressão logística mostraram que a razão de chances de enxaqueca em pacientes com psoríase foi consideravelmente maior do que no grupo-controle (OR = 2,789; $p < 0,001$). Em geral, poucos estudos abordaram a associação entre enxaqueca e psoríase. Por exemplo, um estudo de coorte retrospectivo de base populacional de Min et al. na Coreia do Sul mostrou que a razão de risco da ocorrência de enxaqueca em pacientes psoriásicos foi acentuadamente maior do que no grupo-controle não psoriásico (HR = 1,16; $p < 0,05$).¹⁸ Os resultados de outro estudo de coorte retrospectivo na Dinamarca revelaram taxa de incidência significativamente maior de enxaqueca em pacientes com psoríase do que no grupo-controle sem história de psoríase.¹⁹ Os resultados de nosso estudo corroboram os achados desses dois estudos de coorte. Além disso, um estudo transversal nos Estados Unidos avaliou a relação entre enxaqueca e psoríase com base no histórico médico dos participantes da Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição (*Health and Nutrition National Survey*). Ele mostrou que o risco de enxaqueca em pessoas com histórico de psoríase era acentuadamente maior do que naqueles sem histórico de psoríase (OR = 3,97; $p < 0,003$),²¹ o que está de acordo

Tabela 1 Informações básicas e frequência de enxaqueca em participantes do estudo

Variável	Grupo		p-valor
	Psoríase	Controle	
Sexo			
Feminino	173 (55,4%)	173 (55,4%)	1,0
Masculino	139 (44,6%)	139 (44,6%)	
Idade (anos)	43,2 ± 13,2	43,2 ± 13,2	1,0
IMC			
Normal	144 (46,2)	172 (55,1%)	0,079
Sobrepeso	103 (33,0%)	84 (26,9%)	
Obesidade	65 (20,8%)	56 (17,%)	
Duração			
<2 anos	63 (20,2%)	-	-
2-5 anos	124 (39,7%)	-	-
5-10 anos	87 (27,9%)	-	-
>10 anos	38 (12,2%)	-	-
Envolvimento de membros inferiores			
Não	105 (33,7%)	-	-
Sim	207 (66,3%)	-	-
Envolvimento de membros superiores			
Não	125 (40,1%)	-	-
Sim	187 (59,9%)	-	-
Envolvimento de cabeça e pescoço			
Não	155 (49,7%)	-	-
Sim	157 (50,3%)	-	-
Envolvimento do tronco			
Não	184 (59,0%)	-	-
Sim	128 (41,0%)	-	-
Escore PASI	7,7 ± 6,0	-	-
Gravidade da psoríase			
Leve	175 (56,1%)	-	-
Moderada	72 (23,1%)	-	-
Grave	65 (20,8%)	-	-
Artrite psoriásica			
Não	294 (94,2%)	-	-
Sim	18 (5,8%)	-	-
Enxaqueca			
Não	246 (78,8%)	285 (91,3%)	<0,001
Sim	66 (21,2%)	27 (8,7%)	

IMC, índice de massa corporal.

Tabela 2 Associação entre características da enxaqueca e da psoríase

Variável	Grupo		p-valor
	PM+	CM+	
Tipo de enxaqueca			
Sem aura	31 (47,0%)	21 (77,8%)	0,007
Com aura	35 (53,0%)	6 (22,2%)	
Gravidade da cefaleia	7,6 ± 1,7	7,2 ± 1,9	0,422
Frequência da cefaleia	8,3 ± 1,8	7,5 ± 1,6	0,070
Duração da cefaleia	15,1 ± 6,8	13,0 ± 4,7	0,247
Migraine headache index	30,7 ± 16,5	23,0 ± 11,0	0,015

Tabela 3 Associação entre as características da psoríase e a enxaqueca

Características da psoríase	Grupo		p-valor
	PM+	PM-	
<i>Duração</i>			0,830
<2 anos	13 (19,7%)	50 (20,3%)	
2-5 anos	24 (36,4%)	100 (40,7%)	
5-10 anos	19 (28,8%)	68 (27,6%)	
> 10 anos	10 (15,2%)	28 (11,4%)	
<i>Envolvimento dos membros inferiores</i>			0,068
Não	16 (24,2%)	89 (36,2%)	
Sim	50 (75,8%)	157 (63,8%)	
<i>Envolvimento dos membros superiores</i>			0,490
Não	24 (36,4%)	101 (41,1%)	
Sim	42 (63,6%)	145 (58,9%)	
<i>Envolvimento de cabeça e pescoço</i>			0,294
Não	29 (43,9%)	126 (51,2%)	
Sim	37 (56,1%)	120 (48,8%)	
<i>Envolvimento do tronco</i>			0,095
Não	33 (50,0%)	151 (61,4%)	
Sim	33 (50,0%)	95 (38,6%)	
<i>Escore PASI</i>	10,4 ± 7,7	7,0 ± 5,2	0,001
<i>Gravidade da psoríase</i>			0,048
Leve	29 (43,9%)	146 (59,3%)	
Moderada	17 (25,8%)	55 (22,4%)	
Grave	20 (30,3%)	45 (18,3%)	
<i>Artrite psoriásica</i>			<0,001
Não	56 (84,8%)	238 (96,7%)	
Sim	10 (15,2%)	8 (3,3%)	

com os achados do presente estudo. Do mesmo modo, os resultados de um estudo transversal no Brasil avaliando as comorbidades em pacientes com psoríase com base no histórico médico dos participantes da Pesquisa Nacional de Saúde e Bem-Estar (*National Survey of Health and Well-Being*) demonstraram que a frequência de enxaqueca em pacientes com psoríase foi significativamente maior do que em indivíduos sem psoríase (40% vs. 20%; $p < 0,05$),²⁰ o que está de acordo com o resultado do presente estudo. Além disso, os resultados de uma metanálise recente também indicaram o aumento do risco de enxaqueca em pacientes com psoríase em comparação com o grupo-controle sem psoríase (OR = 1,64; IC95% 1,28-2,11).³¹

Por outro lado, o estudo conduzido por Yang et al. em Taiwan²² não encontrou relação significativa entre enxaqueca e psoríase (OR = 1,19; $p = 0,409$), o que contrasta com os achados do presente estudo e dos estudos mencionados anteriormente. Entretanto, o estudo deles foi diferente do presente estudo, porque eles utilizaram os registros do histórico médico dos pacientes de um conjunto de dados nacionalmente representativo em Taiwan, e os pesquisadores não avaliaram diretamente os pacientes. Em um estudo anterior no Irã, a frequência de enxaqueca em pacientes com psoríase em Semnan foi de 20,8%,²⁴ o que é altamente

consistente com os achados do presente estudo (21,2%). De modo contrário, a frequência de enxaqueca relatada foi de 47% em um estudo italiano, que foi duas vezes o resultado do presente estudo. Entretanto, nenhum desses dois trabalhos examinou a associação da enxaqueca com a psoríase.

Com base nos resultados do presente estudo, a frequência de enxaqueca com aura, comparada com a enxaqueca sem aura, foi maior em pacientes psoriásicos com enxaqueca (53% vs. 47%), enquanto o inverso foi observado no grupo controle com enxaqueca (22,2% vs. 77,8%). A análise comparativa comprovou diferença significativa entre os dois grupos quanto à distribuição de frequência do tipo de enxaqueca, de modo que a frequência de enxaqueca com aura no grupo com psoríase foi significativamente maior do que no grupo controle ($p = 0,007$).

Nesse sentido, os achados do presente estudo estão de acordo com os resultados do estudo de Capo et al.,²³ que mostraram que a frequência de enxaqueca com aura em pacientes com psoríase foi significativamente maior do que em pacientes com enxaqueca sem psoríase (62,5% vs. 17% e $p < 0,001$). No estudo de Taheri et al.,²⁴ o tipo de enxaqueca predominante em pacientes psoriásicos foi a enxaqueca com aura (60%), o que está de acordo com os achados do presente estudo. No entanto, eles não examinaram a relação entre o

Tabela 4 Resultados do modelo de regressão para calcular o odds ratio de enxaqueca para pacientes com psoríase em comparação com o grupo controle

Modelo	B	E.P.	Sig.	Exp(B)	IC95%	
					Baixo	Alto
Geral						
<i>Sexo</i>						
Feminino	Referência					
Masculino	-0,395	0,237	0,095	0,674	0,423	1,072
Idade	0,003	0,009	0,704	1,003	0,986	1,021
<i>Peso</i>						
Normal	Referência					
Sobrepeso	0,180	0,269	0,504	1,197	0,706	2,030
Obesidade	0,470	0,290	0,106	1,599	0,905	2,826
<i>Grupo</i>						
Controle	Referência					
Psoríase	1,026	0,246	p < 0,001	2,789	1,722	4,518
De acordo com a gravidade da doença						
<i>Sexo</i>						
Feminino	Referência					
Masculino	-0,403	0,239	0,091	0,668	0,419	1,067
Idade	0,002	0,009	0,844	1,002	0,985	1,019
<i>Peso</i>						
Normal	Referência					
Sobrepeso	0,185	0,271	0,495	1,203	0,707	2,048
Obesidade	0,456	0,293	0,120	1,577	0,888	2,801
<i>Grupo</i>						
Controle	Referência					
Psoríase leve	0,723	0,288	0,012	2,062	1,173	3,625
Psoríase moderada	1,178	0,346	0,001	3,248	1,649	6,397
Psoríase grave	1,523	0,339	p < 0,001	4,586	2,360	8,912
De acordo com a existência de AP						
<i>Sexo</i>						
Feminino	Referência					
Masculino	-0,351	0,240	0,144	0,704	0,440	1,127
Idade	-0,003	0,009	0,776	0,997	0,980	1,015
<i>Peso</i>						
Normal	Referência					
Sobrepeso	0,197	0,273	0,472	1,217	0,713	2,079
Obesidade	0,475	0,295	0,108	1,607	0,902	2,866
<i>Grupo</i>						
Controle	Referência					
Psoríase sem AP	0,891	0,252	p < 0,001	2,438	1,488	3,996
Psoríase com AP	2,560	0,531	p < 0,001	12,930	4,567	36,607

AP, artrite psoriásica

tipo de enxaqueca e a psoríase, em decorrência da falta de um grupo-controle. Esse achado é de particular importância e interesse, pois a enxaqueca com aura demonstrou estar fortemente associada a risco maior de acidente vascular cerebral,³² fibrilação atrial,³³ doenças cardiovasculares³⁴ e mortalidade por todas as causas.³⁵

O presente estudo mostrou que o *migraine headache index* em pacientes psoriásicos com enxaqueca foi significativamente maior do que em pacientes não psoriásicos com enxaqueca ($p=0,015$). Outros estudos nessa área não relataram o índice de enxaqueca. Entretanto, no estudo de Capó et al.,²³ pacientes psoriásicos com enxaqueca com aura

experimentaram número significativamente maior de crises de cefaleia do que pacientes não psoriásicos com enxaqueca com aura ($p < 0,001$). Não encontramos, no entanto, relação significativa entre o número de crises e o tipo de enxaqueca.

Os resultados do presente estudo indicam que não há relação entre a enxaqueca e a duração da psoríase e as áreas afetadas. Que seja de conhecimento dos autores, essa relação não foi estudada na literatura até o momento.

O presente estudo mostrou relação direta significativa entre a gravidade da psoríase e a enxaqueca. A razão de chances da enxaqueca aumentou em comparação com o grupo de controle conforme a gravidade da psoríase

progrediu de leve a moderada a grave (2,1; 3,2; 4,6, respectivamente; $p < 0,05$). Egeberg et al.¹⁹ demonstraram que a taxa de incidência de enxaqueca aumentou com a gravidade da psoríase (1,37 para leve e 1,55 para psoríase grave), e Taheri et al.²⁴ mostraram que a gravidade da psoríase em pacientes com enxaqueca foi significativamente maior do que em pacientes sem enxaqueca. Os resultados de ambos os estudos são semelhantes aos achados do presente estudo. Entretanto, em contraste com os achados do presente estudo, Capo et al.²³ sugeriram que a gravidade da psoríase em pacientes com psoríase sem enxaqueca era significativamente maior do que no subgrupo de psoríase com enxaqueca.

Nossos resultados também revelaram relação significativa entre AP e enxaqueca. Quando os pacientes psoriásicos foram comparados com o grupo-controle em relação à existência de AP, a razão de chances da enxaqueca aumentou acentuadamente no subgrupo de psoríase com AP (OR = 12,9 na psoríase com AP e OR = 2,4 na psoríase sem AP). Os resultados do presente estudo estão de acordo com o estudo de Egeberg et al.,¹⁹ que mostrou que a taxa de incidência de enxaqueca foi maior em pacientes psoriásicos com AP do que sem AP (IRR = 9,3 para pacientes com AP e IRR = 5,3-6,4 para pacientes sem AP).

Há escassez de informações sobre as possíveis vias fisiopatológicas comuns entre a enxaqueca e a psoríase. Entretanto, algumas hipóteses foram propostas para explicar o mecanismo subjacente de sua relação. Considerando o papel da inflamação e da disfunção endotelial na patogênese da enxaqueca,^{36,37} foi postulado que a disfunção endotelial induzida por inflamação em pacientes psoriásicos (por meio do eixo TNF- α , IL-12 e IL-23) pode ser um possível mecanismo ligando a psoríase à enxaqueca.¹⁸ Citocinas pró-inflamatórias relacionadas à psoríase e seus efeitos no vasoespasm, inflamação meníngea e sensibilização das vias de condução da dor podem influenciar o aumento da prevalência de enxaqueca em pacientes com psoríase.²⁴ Um papel importante foi proposto para o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*) na patogênese da psoríase.^{12,13,38} Além disso, o CGRP é um gatilho bem reconhecido da enxaqueca.³⁹ Assim, acredita-se que os neuropeptídeos sejam fator de risco potencial para enxaqueca em pacientes psoriásicos.¹⁸ No presente estudo, a maior razão de chances de enxaqueca foi relacionada aos pacientes com psoríase e AP. Como a psoríase é doença inflamatória crônica e a inflamação sistêmica crônica é mais proeminente em casos com AP,⁴⁰ esse achado do presente estudo de algum modo apoia o papel da inflamação sistêmica crônica como um mecanismo patogênico comum entre psoríase e enxaqueca. A esse respeito, os resultados de outro estudo revelaram que a maioria dos pacientes psoriásicos clinicamente diagnosticados com enxaqueca sofria de AP.²³

Uma limitação do presente estudo foi que outros fatores de confusão que afetam a relação entre enxaqueca e psoríase não foram abordados, incluindo o estilo de vida, hábitos alimentares, nível socioeconômico e atividade física. Além disso, em decorrência da natureza observacional do presente estudo, não foi possível determinar uma relação definitiva de causa e efeito entre enxaqueca e psoríase. Por fim, deve-se observar que esse estudo foi realizado em Ardabil (Irã), e é preciso cautela ao generalizar os resultados para outras etnias, pois foi demonstrado que

a prevalência de enxaqueca pode variar entre diferentes etnias.

Conclusão

O presente estudo sugere que, em comparação com o grupo-controle sem psoríase, os pacientes com psoríase são significativamente mais suscetíveis à enxaqueca, particularmente a enxaqueca com aura; o *migraine headache index* é consideravelmente mais alto em pacientes com psoríase e enxaqueca; e a razão de chances de enxaqueca é acentuadamente maior em pacientes com psoríase com doença mais grave e com AP.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Sarkhani Mohammad participou da concepção e planejamento do estudo, obtenção, análise e interpretação dos dados e redação do manuscrito.

Fattahzadeh-Ardalani Ghasem participou da obtenção dos dados e aprovação da versão final do manuscrito.

Rostami Mogaddam Majid participou da obtenção dos dados e aprovação da versão final do manuscrito.

Fouladi Nasrin participou da análise estatística.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

1. Kim WB, Jerome D, Yeung J. Diagnosis and management of psoriasis. *Can Fam Physician*. 2017;63:278–85.
2. aaps.who [Internet]. Organization WH. Global report on Psoriasis. Ginebra: World Health Organization; 2016. [acesso 10 Jan 2022]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/204417>.
3. Oliveira MdFSPd, Rocha BdO, Duarte GV. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *An Bras Dermatol*. 2015;90:9–20.
4. Younger D. Epidemiology of migraine. *Neurol Clin*. 2016;34:849–61.
5. Burch RC, Buse DC, Lipton RB. Migraine: epidemiology, burden, and comorbidity. *Neurol Clin*. 2019;37:631–49.
6. Wang Y-C, Huang Y-P, Wang M-T, Wang H-I, Pan S-L. Increased risk of rheumatoid arthritis in patients with migraine: a population-based, propensity score-matched cohort study. *Rheumatol Int*. 2017;37:273–9.
7. Adelborg K, Szépligeti SK, Holland-Bill L, Ehrenstein V, Horváth-Puhó E, Henderson VW, et al. Migraine and risk of cardiovascular diseases: Danish population based matched cohort study. *BMJ*. 2018;360:k96.
8. Bond DS, Roth J, Nash JM, Wing RR. Migraine and obesity: epidemiology, possible mechanisms and the potential role of weight loss treatment. *Obes Rev*. 2011;12:e362–71.
9. Moisset X, Bommelaer G, Boube M, Ouchchane L, Goutte M, Dapoigny M, et al. Migraine prevalence in inflammatory bowel disease patients: A tertiary-care centre cross-sectional study. *Eur J Pain*. 2017;21:1550–60.

10. Iljazi A, Ayata C, Ashina M, Hougaard A. The role of endothelin in the pathophysiology of migraine - a systematic review. *Curr Pain Headache Rep.* 2018;22:27.
11. Edvinsson L. Role of CGRP in migraine. *Handb Exp Pharmacol.* 2019;255:121–30.
12. Ye G-l, Ren X-Z, Qi L-g, Wang L-x, Zhang Y-c. CGRP modulates the pathogenetic process of psoriasis via promoting CCL27 secretion in a MAPK-and NF- κ B signaling pathway-dependent manner. *Biomed Res.* 2017;28:6319–25.
13. Granstein RD, Wagner JA, Stohl LL, Ding W. Calcitonin gene-related peptide: key regulator of cutaneous immunity. *Acta Physiol (Oxf).* 2015;213:586–94.
14. Pradhan AA, Bertels Z, Akerman S. Targeted nitric oxide synthase inhibitors for migraine. *Neurotherapeutics.* 2018;15:391–401.
15. Mahmoud A, Abo-Elmaged R, Fahmy H, Nada H. Estimation of nitric oxide level in psoriatic patients and its correlation with disease severity. *Egypt J Dermatol Venerol.* 2013;33:71–5.
16. Ferroni P, Barbanti P, Spila A, Fratangeli F, Aurillia C, Fofi L, et al. Circulating biomarkers in migraine. New opportunities for precision medicine. *Curr Med Chem.* 2019;26:6191–206.
17. Jiang S, Hinchliffe TE, Wu T. Biomarkers of an autoimmune skin disease - psoriasis. *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2015;13:224–33.
18. Min C, Lim H, Lim J-S, Sim S, Choi H. Increased risk of migraine in patients with psoriasis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98:1–6.
19. Egeberg A, Mallbris L, Gislason GH, Skov L, Hansen PR. Increased risk of migraine in patients with psoriasis: A Danish nationwide cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73:829–35.
20. Fujii R, Mould J, Tang B, Brandt H, Pomerantz D, Chapnick J, et al. PSY46 Burden of disease in patients with diagnosed psoriasis in Brazil: results from 2011 National Health and Wellness Survey (NHWS). *Value in Health.* 2012;15:A107.
21. Steuer AB, Cohen JM, Wong PW, Ho RS. Psoriasis and the risk of migraines in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82:1225–6.
22. Yang YW, Keller J, Lin HC. Medical comorbidity associated with psoriasis in adults: a population-based study. *Br J Dermatol.* 2011;165:1037–43.
23. Capo A, Affaitati G, Giamberardino M, Amerio P. Psoriasis and migraine. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32:57–61.
24. Taheri R, Tak AN, Masoudian N. Prevalence of migraine headache in patients with psoriasis vulgaris referred to dermatologists in Semnan. Iran: a cross-sectional study. *Iran J Dermatol.* 2021;24:166–71.
25. Dupont WD, Plummer WD Jr. Power and sample size calculations: a review and computer program. *Control Clin Trials.* 1990;11:116–28.
26. Dupont WD. Power calculations for matched case-control studies. *Biometrics.* 1988;44:1157–68.
27. Chalmers RJ. Assessing psoriasis severity and outcomes for clinical trials and routine clinical practice. *Dermatol Clin.* 2015;33:57–71.
28. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Kaloudi O, Bertoni M, Cassara E. Psoriatic arthritis: a systematic review, *Int J. Rheum Dis.* 2010;13:300–17.
29. Rashid-Tavalai Z, Bakhshani N-M, Amirifard H, Lashkaripour M. Effectiveness of combined copying skills training and pharmacological therapy for patients with migraine. *Glob J Health Sci.* 2016;8:179–86.
30. Huang T-C, Wang S-J. The international classification of headache disorders (ICHD-3 Beta Version). *Modern Day Management of Headache: Questions Answers.* 2017:15.
31. Xu R, Xiong Y, Wei X, Huang X, Chen Y, Han J. Association between psoriasis and migraine: what should we expect from a meta-analysis? *Research Square.* 2020;1:1–17.
32. Scher AI, Launer LJ. Migraine with aura increases the risk of stroke. *Nat Rev Neurol.* 2010;6:128–9.
33. Sen S, Androulakis XM, Duda V, Alonso A, Chen LY, Soliman EZ, et al. Migraine with visual aura is a risk factor for incident atrial fibrillation: a cohort study. *Neurology.* 2018;91:e2202–10.
34. Kurth T, Rist PM, Ridker PM, Kotler G, Bubes V, Buring JE. Association of migraine with aura and other risk factors with incident cardiovascular disease in women. *JAMA.* 2020;323:2281–9.
35. Gudmundsson LS, Scher AI, Aspelund T, Eliasson JH, Johannsson M, Thorgeirsson G, et al. Migraine with aura and risk of cardiovascular and all cause mortality in men and women: prospective cohort study. *BMJ.* 2010;341:c3966.
36. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K. Does inflammation have a role in migraine? *Nat Rev Neurol.* 2019;15:483–90.
37. Paolucci M, Altamura C, Vernieri F. The role of endothelial dysfunction in the pathophysiology and cerebrovascular effects of migraine: a narrative review. *J Clin Neurol.* 2021;17:164–75.
38. Saraceno R, Kleyn C, Terenghi G, Griffiths C. The role of neuropeptides in psoriasis. *Br J Dermatol.* 2006;155:876–82.
39. Karsan N, Goadsby PJ. Calcitonin gene-related peptide and migraine. *Curr Opin Neurol.* 2015;28:250–4.
40. Visser MJ, Venter C, Roberts TJ, Tarr G, Pretorius E. Psoriatic disease is associated with systemic inflammation, endothelial activation, and altered haemostatic function. *Sci Rep.* 2021;11:13043.