

Fatores associados ao uso excessivo de medicação sintomática em pacientes com enxaqueca crônica

Factors associated with acute medication overuse in chronic migraine patients

Vera Zukerman Guendler¹, Juliane Prieto Peres Mercante², Reinaldo Teixeira Ribeiro¹, Elioiva Zukerman¹, Mario Fernando Prieto Peres³

RESUMO

Objetivo: Avaliar a prevalência de transtornos psiquiátricos em pacientes com diagnóstico de enxaqueca crônica com e sem uso excessivo de medicação sintomática. **Métodos:** Setenta e dois voluntários foram recrutados a partir de um Programa de Saúde da Família da comunidade de Paraisópolis, na cidade de São Paulo (SP). Esses pacientes foram submetidos a exames clínico e neurológico. As seguintes variáveis foram analisadas: idade, gênero, nível educacional, índice de massa corporal, tipo de uso excessivo de medicação, características da cefaleia, consumo de cafeína, presença de ansiedade e distúrbios de humor. **Resultados:** Dos 72 pacientes, 50 (69%) tinham cefaleia crônica, com uso exagerado de medicação, e 22 (31%) tinham cefaleia crônica, sem uso excessivo de medicação. Os fatores idade, gênero, nível educacional, índice de massa corporal, tipo de uso excessivo de medicação, características da cefaleia e consumo de cafeína não mostraram diferença significativa entre os grupos estudados. Os diagnósticos de ansiedade e de distúrbios de humor ao longo da vida foram mais comuns nos pacientes com uso excessivo de medicação ($p=0,003$ e $p=0,045$, respectivamente). **Conclusão:** Este estudo mostrou uma associação significativa entre cefaleia crônica e uso excessivo de medicação nos pacientes avaliados, quanto ao diagnóstico de transtornos de ansiedade e de humor ao longo da vida. Não foi encontrada nenhuma associação com outros distúrbios psiquiátricos pesquisados.

Descritores: Transtornos de enxaqueca/quimioterapia; Doença crônica; Transtornos mentais; Prevalência; Comorbidades

ABSTRACT

Objective: To evaluate the prevalence of psychiatric disorders in patients diagnosed with chronic migraine with and without acute

medication overuse. **Methods:** Seventy-two volunteers were recruited from a Family Health Program of the Paraisópolis community in São Paulo (SP), Brazil. These patients were submitted to a detailed headache questionnaire. All participants were submitted to physical and neurological examinations. The following variables were analyzed: age, gender, education level, body mass index, type of overused medication, headache characteristics, and caffeine consumption, lifetime anxiety and mood disorders. **Results:** Out of 72 patients, 50 (69%) had chronic migraine with medication overuse, and 22 (31%) had chronic migraine without medication overuse. Factors such as age, gender, education level, body mass index, type of overused medication, headache characteristics, and caffeine consumption were not significantly different between the two studied groups. Lifetime anxiety and mood disorders were more common in patients with acute medication overuse ($p=0.003$ and $p=0.045$, respectively). **Conclusion:** This study has shown a significant association among chronic migraine and medication overuse with lifetime mood and anxiety disorders in patients of the studied population. No association was found for other researched psychiatric disorders.

Keywords: Migraine disorders/drug therapy; Chronic disease; Mental disorders; Prevalence; Comorbidity

INTRODUÇÃO

A enxaqueca é considerada uma doença crônica e incapacitante, que reduz significativamente a qualidade de vida, e tem impacto econômico considerável^(1,2). De acordo com os critérios de diagnóstico revisado pela *International Headache Society* (HIS) e seu anexo

Trabalho realizado no Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil.

¹ Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil; Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo (SP), Brasil.

² Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil; Universidade de São Paulo – USP, São Paulo (SP), Brasil.

³ Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil; Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo (SP), Brasil; Faculdade de Medicina do ABC – FMABC, Santo André (SP), Brasil.

Autor correspondente: Vera Zukerman Guendler – Rua Itacolomy, 601, conj. 62 – Consolação – CEP: 01239-020 – São Paulo (SP), Brasil – Tel.: (11) 3255-4122 – Email: veraguendler@gmail.com/veraguendler@hotmail.com

Data de submissão: 15/6/2011 – Data de aceite: 31/8/2012

Conflito de interesse: não há.

(IHS-2004/2006)^(3,4), o uso excessivo de medicamentos para enxaqueca (UEME) para cefaleia crônica (CC), com e sem uso excessivo de medicamento, é um fator importante na transformação do episódio de enxaqueca em CC⁽⁵⁾. No caso de ergotamina, triptanos, opioides e combinação de medicamentos em particular, o uso por >10 dias ao mês por >3 meses é necessário, enquanto para os analgésicos simples é considerado uso excessivo quando são tomados >15 dias ao mês por >3 meses.

Estudos epidemiológicos sugerem que até 4% da população utiliza analgésicos e outros medicamentos excessivamente para tratamento de distúrbios da dor, como a enxaqueca⁽⁶⁾. O UEME ocorre em cerca de 1% da população adulta^(7,8) e em 0,5% dos adolescentes⁽⁶⁾ da Europa, América do Norte e Ásia.

O UEME pode ser distinguido como simples (Tipo I) ou complexo (Tipo II). Casos simples envolvem o uso excessivo de medicamento relativamente de curto prazo, quantidades relativamente modestas de medicamentos, contribuição psiquiátrica mínima e sem histórico de recidiva após inter rompimento do medicamento. Por outro lado, os casos complexos podem envolver o uso diário e a longo prazo de opioides ou a combinação de analgésicos, múltiplas comorbidades psiquiátricas, e/ou um histórico de recidiva. O uso diário de opioides para outras condições médicas e comorbidades psiquiátricas, incluindo transtorno de personalidade limítrofe, histórico prévio de dependência ou abuso de outras substâncias, e também o história familiar de distúrbios, são fatores de risco para UEME. Embora limitadas, pesquisas atuais sugerem que comorbidades e distúrbios psiquiátricos são mais prevalentes no UEME do que no controle de condições de enxaqueca e podem preceder o início da UEME. Parece haver risco familiar elevado de distúrbios de uso por substâncias em pacientes com UEME, e um aumento do risco do UEME em pacientes com diagnóstico de transtorno de personalidade^(9,10).

Mathew⁽¹¹⁾ foi um dos primeiros a apontar a conexão entre a enxaqueca transformada em ansiedade, depressão ou insônia, tendo identificado desordens de humor e ansiedade em 70 a 80% dos pacientes. De acordo com outra pesquisa, a depressão moderada ou grave apresentou-se em 58,7% dos pacientes com enxaqueca⁽¹²⁾.

Apesar das comorbidade psiquiátricas em CC e a influência do uso excessivo de medicamentos nessa doença serem bem conhecidas, pouco tem sido esclarecido sobre a conexão entre esses dois aspectos⁽¹³⁾. No caso de pacientes refratários ao tratamento, tais conexões requerem mais pesquisas.

OBJETIVO

Investigar os distúrbios psiquiátricos entre pacientes com CC com e sem influência de uso excessivo de medicamentos.

MÉTODOS

Foram analisados os dados de 86 pacientes. Os participantes foram recrutados de um Programa Saúde da Família (PSF) da comunidade de Paraisópolis, na cidade de São Paulo (SP).

No primeiro momento, esses pacientes responderam a um questionário detalhado sobre enxaqueca. Todos realizam exames físicos e neurológicos. Quando da suspeita de enxaqueca secundária, foi realizada uma investigação apropriada pelo mesmo clínico, sendo o resultado confirmado pelo time de neurologia. Desse total, 14 pacientes foram excluídos: 6 tinham enxaqueca secundária devido à hipertensão intracraniana idiopática, 1 teve macroadenoma hipofisário, 1 teve aneurisma da artéria oftálmica direita, 1 teve enxaqueca secundária devido a rinosinusites, ou trauma cranioencefálico moderado ou grave, e 5 devido ao abuso de álcool.

Os pacientes avaliados estavam no grupo com idade entre 18 e 65 anos ($36,4 \pm 9,5$ versus $40,2 \pm 11,3$ anos), sendo 61 mulheres e 11 homens divididos em dois grupos. O Grupo 1 CC apresentou enxaqueca por ≥ 15 dias ao mês, sem a influência do uso agudo e excessivo de medicamento, enquanto o Grupo 2 CC teve enxaqueca em ≥ 15 dias ao mês, com influência de uso excessivo de medicamentos agudos.

O diagnóstico para enxaqueca foi estabelecido de acordo os critérios de diagnóstico revisado pela HIS e seu anexo (IHS-2004/2006)^(3,4) para CC com e sem uso excessivo de medicação. Partindo daí, os pacientes apresentaram enxaqueca com essas características por, pelo menos, 6 meses.

As categorias de uso excessivo de medicamentos variaram desde analgésico simples a narcóticos, triptanos e combinação de derivados do ergot e cafeína, e de analgésicos e cafeína (Tabela 1).

Todos os pacientes foram entrevistados por um psicólogo e o perfil psíquico foi avaliado por meio da SCID 1/P⁽¹⁴⁾, uma entrevista estruturada para transtorno psiquiátrico com base nos critérios diagnósticos de DSM-IV⁽¹⁵⁾ e da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – (10ª Versão para 2007).

Utilizou-se o questionário de Avaliação da Incapacidade de Enxaqueca (MIDAS, do inglês *Migraine Disability Assessment*)⁽¹⁶⁾. A gravidade dos

sintomas de ansiedade foi avaliada de acordo com Escala de Avaliação da Ansiedade de Hamilton (HAM-A, do inglês Hamilton Anxiety Scale)⁽¹⁷⁾ e o Inventário de Ansiedade Estado-Traço de Spielberger⁽¹⁸⁾. Os sintomas de depressão foram avaliados de acordo com o Inventário de Depressão de Beck (BDI-II, do inglês *Beck's Depression Inventory*)⁽¹⁹⁾ e da Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D, do inglês *Hamilton Depression Scale*)⁽²⁰⁾.

O protocolo de pesquisa foi revisado e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa local. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

O teste do χ^2 (sem correção de Yates) ou o teste exato de Fisher (no caso de tabela de contingência apresentando um valor esperado <5) foi utilizado para comparação dos dados. As diferenças entre as médias dos dados contínuos foram testadas com testes paramétricos e não paramétricos que mostraram, sem exceção, resultados similares. Apenas os resultados dos testes paramétricos são apresentados neste estudo. O teste *t* de Student foi utilizado para amostras independentes e o teste de Mann-Whitney para os equivalentes não paramétricos.

Considerou-se significância estatística quando $p < 0,05$. Todos os testes foram bicaudais. O intervalo de confiança (IC) de 99% foi calculado em relação à diferença entre as médias. A análise total foi calculada de acordo com o *Statistical Package for the Social Science* (SPSS) versão 11.5.1 para Windows.

Os dados demográficos e as características clínicas, como idade [$36,4 \pm 9,5$ versus $40,2 \pm 11,3$ anos; IC95% = $-9,2-11,8$; $t(70) = -1,3$; $p = 0,183$]; gênero (31% homens versus 69% mulheres; teste exato de Fisher, $p = 1,000$); nível educacional $1,3 \pm 0,7$ versus $1,4 \pm 0,7$ anos; IC95% = $-0,4-0,3$; $t(59) = -0,3$; $p = 0,734$) e índice de massa corporal (IMC) [$24,7 \pm 4,3$ versus $25,5 \pm 4,7$ kg/m; IC95% = $-3,0-1,6$; $t(70) = -0,6$; $p = 0,537$] não foram significativamente suficientes para diferenciar os pacientes com e sem UEME.

Os pacientes com e sem UEME apresentaram características similares de dor: tempo de dor diária em anos [$17,3 \pm 10,6$ versus $19,6 \pm 12,4$; IC95% = $-8,4-3,7$; $t(70) = -0,8$; $p = 0,443$]; a duração das crises em horas [$20,6 \pm 14,2$ versus $17,7 \pm 10,7$; IC95% = $-3,5-9,2$; $t(66) = 0,9$; $p = 0,373$]; sem diferença no alívio da dor.

O tipo de uso excessivo de medicação para alívio da dor não foi significativo o suficiente para diferenciar os pacientes com e sem UEME (Tabela 1).

Neste estudo, 50% dos pacientes com CC e UEME preencheram os critérios para episódios de depressão maior (EDM) atuais; 59% para EDM anteriores, fobias específicas e distúrbios de humor durante a vida; 39% para fatores depressivos principais (FDP); 27% para fobia social; 9% para pânico e transtorno obsessivo compulsivo; 68% para transtorno de ansiedade generalizada; e 23% para transtorno de estresse pós-traumático. Dos três diagnósticos que foram significativamente mais frequentes neste estudo, dois pertenciam ao grupo de transtorno de ansiedade (transtorno de ansiedade

Tabela 1. Comparação da distribuição de frequência de medicamentos em pacientes com e sem uso excessivo de medicamentos para enxaqueca

Medicamentos	Com UEME (%)	Sem UEME (%)	χ^2	Valor de p
Dipirona	82	88	-	0,482
Orfenadrina	9	14	-	0,712
Isometeptina	23	34	0,91	0,339
Prometazina/ adifenina	14	14	-	1,000
Ácido acetilsalicílico	27	28	0,00	0,949
Paracetamol	27	24	0,09	0,768
Cafeína	50	58	0,40	0,529
AINEs	4	12	-	0,427
Outras	4	8	-	1,000

Testes do χ^2 ou exato de Fisher.

UEME: uso excessivo de medicamentos para enxaqueca; AINEs: drogas antiinflamatórias não esteroidais.

RESULTADOS

Foram incluídos 72 pacientes com CC. Vinte e dois (31%) tiveram CC sem uso excessivo de medicação e 50 (69%) apresentaram enxaqueca crônica com UEME.

generalizada=68%, fobia específica=59%); o terceiro, depressão principal (59%), é frequentemente acompanhado por sintomas importantes de ansiedade, medo e comportamento de evitação.

Tabela 2. Comparação da frequência de distribuição de diagnóstico psiquiátrico qualitativo de pacientes com e sem uso excessivo de medicamentos para enxaqueca

Características	UEME		χ^2	Valor de p
	Sem UEME (%) n=22 (31%)	Com UEME (%) n=50 (69%)		
EDM atual	53	50	0,04	0,848
EDM anterior	42	59	1,54	0,214
EDM	37	39	0,02	0,893
Fobia específica	42	59	1,54	0,214
Fobia social	16	27	–	0,520
Pânico	21	9	–	0,229
Transtorno generalizado de ansiedade	63	68	0,15	0,698
TSPT	16	23	–	0,738
TCO	5	9	–	1,000
Transtorno de ansiedade atual	63	82	–	0,196
Transtorno de ansiedade durante a vida	47	84	9,08	0,003*
Transtorno de humor atual	37	52	1,27	0,287
Transtorno de humor durante a vida	32	59	4,01	0,045*
Outros	16	18	–	1,000

* Valor de $p < 0,05$.Teste do χ^2 .

UEME: uso excessivo de medicamento para enxaqueca; EDM: episódio depressivo maior; TSPT: transtorno de estresse pós-traumático; TOC: transtorno obsessivo-compulsivo.

Tabela 3. Comparação entre o escore na escola psiquiátrica percebidas em pacientes com e sem uso excessivo de medicamento para enxaqueca

Questionários	UEME Média (\pm DP)		IC95% (diferença)	t	DF	Valor de p
	Sem	Com				
MIDAS	22,1 (30,6)	29,3	11,4	-0,8	60	0,440
HAM-A	14,1 (8,1)	14,3	4,3	-0,1	60	0,931
HAM-D	12,4 (8,6)	11,9 (6,7)	-3,6-4,4	0,2	61	0,828
IDB	12,8 (8,1)	15,2 (10,1)	-7,7-2,8	-0,9	60	0,362
Estado de Spielberg	40,8 (8,5)	45,4 (13,1)	-11,2-1,9	-1,4	61	0,162
Traço de Spielberg	46,6 (10,7)	49,1 (12,8)	-9,2-4,2	-0,7	61	0,458
PCS	214,7 (66,0)	198,1 (76,3)	-27,4-60,7	0,8	47	0,451
MCS	215,2 (93,2)	218,8 (82,4)	-55,7-48,5	-0,1	47	0,891

UEME: uso excessivo de medicamentos para enxaqueca; DP: desvio padrão; IC95%: intervalo de confiança de 95%; t = teste t de Student para amostra independente; MIDAS: avaliação da incapacidade por enxaqueca; HAM-A: escala de ansiedade de Hamilton; HAM-D: escala de depressão de Hamilton; IDB: inventário de depressão de Beck; PCS: sumário do componente físico; MCS: sumário de componente emocional.

Em pacientes com UEME, o diagnóstico de ansiedade durante a vida e o transtorno de humor foram estatisticamente significantes ($p=0,003$ e $p=0,045$, respectivamente) (Tabela 2).

Nenhuma escala psiquiátrica utilizada apresentou escore significativamente diferente, em termos estatísticos, entre os dois grupos de pacientes (Tabela 3).

DISCUSSÃO

Os achados deste estudo não mostraram diferença estatística significativa entre os grupos de pacientes com

e sem UEME em relação a idade, gênero, nível educacional, IMC e qualidade de vida. Por outro lado, a literatura mostra que a prevalência durante a vida é de 16% na população geral, nominalmente, 8% entre os homens e 25% entre as mulheres⁽²¹⁾.

Os dois grupos de pacientes estudados mostraram características de dor similares, fato que é consistente com foi descrito na literatura⁽²²⁾.

O tipo de medicamento utilizado para aliviar a dor não pareceu ser um fator diferencial relevante entre os pacientes que utilizaram analgésicos excessivamente e aqueles que não os usaram, de modo que os resultados

deste estudo não mostraram diferenças estatísticas relevantes entre os grupos. Granella et al.⁽²³⁾ mostraram o uso excessivo de medicamentos em porcentagens variando de 24 a 76,1%. Castillo et al.⁽²⁴⁾ mencionaram taxa de 31,1% para pacientes com CC com uso excessivo de medicação, enfatizando que o quadro clínico desse comportamento padrão diferiu entre as populações de pacientes originários de centros de saúde especializada e amostras randomizadas.

Outros autores⁽²⁵⁻²⁹⁾ mostraram que, em cerca de 90% dos pacientes com enxaqueca, os tipos de substâncias de uso excessivo diferem. Na maioria dos casos, a combinação de analgésicos comuns com cafeína e outras substâncias são os mais frequentemente utilizados.

Spierings et al.⁽³⁰⁾ mostraram que 22% de seus pacientes utilizaram 300mg de cafeína por dia, mas 35% consumiram entre 100 e 300mg de cafeína diariamente e 48% abaixo de 1.000mg de derivados de ácido acetilsalicílico ou equivalentes por dia. Esses quadros não são consistentes com nossos resultados, que sugerem uma prevalência de 84% de analgésicos que contenham cafeína.

A questão das comorbidades psiquiátricas é muito importante para determinar o uso excessivo de analgésicos em CC. O oposto também pode ocorrer, ou seja, um diagnóstico de transtorno mental pode ser a origem principal de uso excessivo de medicamentos.

Um estudo retrospectivo sobre a ordem da ocorrência de distúrbios mostrou que, no grupo de UEME, os transtornos psiquiátricos ocorreram significativamente com mais frequência antes da transformação da enxaqueca em UEME do que após. Os pacientes com UEME apresentaram maior risco de sofrer de ansiedade e depressão, e esses transtornos podem ser um fator de risco para evolução da enxaqueca em UEME. Além disso, os pacientes com UEME têm um risco aumentado de sofrer de transtornos relacionados a essas substâncias do que os que sofrem de enxaqueca. Talvez, essa questão seja pelo fato de que o UEME é parte do espectro de transtornos de dependência⁽³¹⁾.

O transtornos de ansiedade são considerados como o transtorno psiquiátrico mais prevalente em adultos (cerca de 25%) da população geral⁽¹³⁾. Regier et al.⁽³²⁾ também demonstraram que os transtornos de ansiedade representam o grupo mais prevalente de doenças mentais na população. Um estudo mais extenso, nomeado *National Comorbidity Survey*, confirmou o transtorno de ansiedade durante a vida com prevalência de 24%⁽¹³⁾.

A fisiopatologia da ansiedade é atribuída a uma deficiência nos neurotransmissores dopaminérgicos e serotoninérgicos; porém, as mudanças nos receptores

GABA têm ultimamente sido consideradas como relevante em sua gênese⁽³³⁾. Esses mecanismos podem também ser parte da fisiopatologia da enxaqueca.

Os mecanismos comportamentais e psicológicos envolvidos na CC como consequência do uso excessivo de medicamentos são complexos. A via de administração, o componente genético individual, o histórico de alguns outros tipos de dependência, os eventos traumáticos e de estresse, o medo de ter enxaqueca e perder o emprego ou um evento social importante, bem como a sensação de alívio dada pelo analgésico têm um efeito de recompensa aos pacientes, encorajando-os a continuar utilizando mais e mais analgésicos e, como consequência, o aparecimento da dor de cabeça recidivante devido ao uso excessivo agudo de medicamentos⁽³³⁾.

O presente estudo mostrou uma associação significativa entre a UEME e o transtorno de humor e ansiedade durante a vida.

Corchs et al.⁽³⁴⁾ e Peres et al.⁽³⁵⁾ observaram que a ansiedade e o escore de humor foram maiores entre os pacientes com fobia e que o número de fobias teve uma correlação positiva com o grau de ansiedade e depressão⁽³⁶⁾. A negação e o medo de ter enxaqueca podem também embasar o consumo de medicamento nesses pacientes com CC.

Os pacientes deste estudo foram referenciados para avaliação de humor e ansiedade por meio de escalas. Essas escalas, porém, apenas identificam os sintomas e não determinam um diagnóstico psiquiátrico apropriado, o que pode até encorajar, nessa população, um aspecto psicológico falso-negativo.

Fatores psicológicos podem apresentar um papel principal no histórico natural do uso excessivo de medicamentos. Essa é uma área da pesquisa clínica em investigação que merece mais atenção. Em pacientes com CC, o diagnóstico de ansiedade e humor durante a vida pode ajudar a evitar o uso abusivo de medicamentos.

O presente estudo tem limitações e não pode ser generalizado para outros pacientes. Apesar disso, o número de pacientes analisados tem valor estatístico, mas pode não ter sido extenso o suficiente para detectar diferenças sutis. Essa foi uma análise transversal; não houve seguimento de pacientes para determinar a progressão da doença e sua evolução crônica. Um desenho longitudinal seria mais informativo, mas sua natureza complexa é difícil de realizar ou estabelecer variáveis de confusão.

CONCLUSÃO

Este estudo demonstrou uma associação significativa entre os pacientes com UEME e com transtorno

de humor e ansiedade ao longo da vida na população estudada. Outros transtornos psiquiátricos não mostraram associação com o UEME. Estes achados podem ajudar a evitar o uso excessivo agudo de medicamentos.

REFERÊNCIAS

- Tulen JH, Stronks DL, Bussmann JB, Peplinkhuizen L, Passchier J. Towards an objective quantitative assessment of daily functioning in migraine: a feasibility study. *Pain*. 2000;86(1-2):139-49.
- Bigal ME, Fernandes LC, Moraes FA, Bordini CA, Speciali JG. [Migraine prevalence and impact in employees of the clinical hospital of the medical school of Ribeirão Preto-USP]. *Arq Neuropsiquiatr*. 2000;58(2B):431-6. Portuguese.
- Silberstein SD, Olesen J, Bousser MG, Diener HC, Dodick D, First M, Goadsby PJ, Göbel H, Lainez MJ, Lance JW, Lipton RB, Nappi G, Sakai F, Schoenen J, Steiner TJ; International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition (ICHD-II)--revision of criteria for 8.2 Medication-overuse headache. *Cephalalgia*. 2005; 25(6):460-5.
- Headache Classification Committee, Olesen J, Bousser MG, Diener HC, Dodick D, First M, et al. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia*. 2006;26(6):742-6.
- Mathew NT, Stubits E, Nigam MP. Transformation of episodic migraine into daily headache: analysis of factors. *Headache*. 1982;22(2):66-8.
- Dyb G, Holmen TL, Zwart JA. Analgesic overuse among adolescents with headache: the Head-HUNT-Youth Study. *Neurology*. 2006;66(2):198-201.
- Diener HC, Limmroth V. Medication-overuse headache: a worldwide problem. *Lancet Neurol*. 2004;3(8):475-83.
- Zwart JA, Dyb G, Hagen K, Svebak S, Holmen J. Analgesic use: a predictor of chronic pain and medication overuse headache: the Head-HUNT Study. *Neurology*. 2003;61(2):160-4.
- Saper JR, Lake AE 3rd. Medication overuse headache: type I and type II. *Cephalalgia*. 2006;26(10):1262.
- Lake AE 3rd. Medication overuse headache: biobehavioral issues and solutions. *Headache*. 2006;46 Suppl 3:S88-97.
- Mathew NT. Transformed migraine. *Cephalalgia*. 1993;13 Suppl 12:78-83.
- Mercante JP, Peres MF, Guendler V, Zukerman E, Bernik MA. Depression in chronic migraine: severity and clinical features. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005; 63(2A):217-20.
- Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51(1):8-19.
- First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JB. Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders: patient edition (SCID I/P, version 2.0). New York: Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute; 1995.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington: American Psychiatric Association; 2000.
- Stewart WF, Lipton RB, Whyte J, Dowson A, Kolodner K, Liberman JN, et al. An international study to assess reliability of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score. *Neurology*. 1999;53(5):988-94.
- Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32(1):50-5.
- Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Palo Alto (CA): Consulting Psychologists Press; 1970.
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4(6):561-71.
- Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23(1):56-62.
- Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population--a prevalence study. *J Clin Epidemiol*. 1991;44(11): 1147-57.
- Bigal ME, Rapoport AM, Sheftell FD, Tepper SJ, Lipton RB. Transformed migraine and medication overuse in a tertiary headache centre--clinical characteristics and treatment outcomes. *Cephalalgia*. 2004;24(6):483-90.
- Granello F, Farina S, Malferrari G, Manzoni GC. Drug abuse in chronic headache: a clinic-epidemiologic study. *Cephalalgia*. 1987;7(1):15-9.
- Castillo J, Muñoz P, Guitera V, Pascual J. Kaplan Award 1998. Epidemiology of chronic daily headache in the general population. *Headache*. 1999;39(3): 190-6.
- Isler H. Headache drugs provoking chronic headache: historical aspects and common misunderstandings. In: Diener HC, Wilkinson M. Drug-induced headache. Berlin: Springer-Verlag; 1988. p. 87-94.
- Schoenen J, Lenarduzzi P, Sianard-Gainko J. Chronic headaches associated with analgesics and/or ergotamine abuse: a clinical survey of 434 consecutive outpatients. In: Rose FC. New advances in headache research. London: Smith-Gordon; 1989. p. 255-9.
- Mathew NT, Kurman R, Perez F. Drug induced refractory headache--clinical features and management. *Headache*. 1990;30(10):634-8.
- Hering R, Steiner TJ. Abrupt outpatient withdrawal of medication in analgesic-abusing migraineurs. *Lancet*. 1991;337(8755):1442-3.
- Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ (editors). Wolff's headache and other head pain. 7th ed. Oxford: University Press; 2001.
- Spierings EL, Schroevers M, Honkoop PC, Sorbi M. Presentation of chronic daily headache: a clinical study. *Headache*. 1998;38(3):191-6.
- Radat F, Creac'h C, Swendsen JD, Lafittau M, Irachabal S, Dousset V, et al. Psychiatric comorbidity in the evolution from migraine to medication overuse headache. *Cephalalgia*. 2005;25(7):519-22.
- Regier DA, Myers JK, Kramer M, Robins LN, Blazer DG, Hough RL, et al. The NIMH Epidemiologic Catchment Area program. Historical context, major objectives, and study population characteristics. *Arch Gen Psychiatry*. 1984;41(10):934-41.
- Jetty PV, Charney DS, Goddard AW. Neurobiology of generalized anxiety disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2001;24(1):75-97.
- Corchs F, Mercante JP, Guendler VZ, Vieira DS, Masruha MR, Moreira FR, et al. Phobias, other psychiatric comorbidities and chronic migraine. *Arq Neuropsiquiatr*. 2006;64(4):950-3.
- Peres MF, Mercante JP, Guendler VZ, Corchs F, Bernik MA, Zukerman E, et al. Cephalgiaphobia: a possible specific phobia of illness. *J Headache Pain*. 2007; 8(1):56-9.
- Breslau N, Lipton RB, Stewart WF, Schultz LR, Welch KM. Comorbidity of migraine and depression: investigating potential etiology and prognosis. *Neurology*. 2003;60(8):1308-12.