

ARTIGO DE REVISÃO

Enxaqueca crónica, refratária e cefaleias por uso excessivo de medicamentos: Revisão clínica e terapêutica***Chronic, refractory migraine and medication overuse headache: clinical and therapeutic review***Isabel Pavão Martins¹, Lúvia Sousa², J M Pereira Monteiro³

1-Consulta de Cefaleias, Hospital de Santa Maria, CHLN e Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa;

2-Consulta de Cefaleias, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra;

3-Instituto de Biologia Molecular e Celular/Instituto de Investigação e Inovação em Saúde/Universidade do Porto.

Informações sobre o artigo:

Artigo de Revisão, publicado em Sinapse, Volume 18, Número 1, Novembro de 2018. Versão eletrónica em www.sinapse.pt
 © 2018 Sociedade Portuguesa de Neurologia. Todos os direitos reservados.

Palavras-chave:

Cefaleias
 Enxaqueca
 Enxaqueca crónica
 Enxaqueca refratária
 Cefaleias crónicas
 Cefaleias por uso excessivo de medicamentos

Key-words:

Headaches
 Migraine
 Chronic migraine
 Refractory migraine
 Chronic headaches
 Medication overuse headaches

Abreviaturas:

CGRP – Calcitonin gene related peptide
ECR – Enxaqueca crónica refratária
EHF – European Headache Federation
ICHD-3 – International Classification of Headache Disorders – 3rd edition
MOH – Medication Overuse Headache – Cefaleia por uso excessivo de medicamentos
VIP – Vasoactive Intestinal Peptide

Correspondência com o autor:

José M. Pereira Monteiro
 Instituto de Biologia Molecular e Celular/Instituto de Investigação e Inovação em Saúde/Universidade do Porto
 Rua Alfredo Allen, 208
 4200135 Porto, Portugal
jmpereiramonteiro@gmail.com

Resumo

As cefaleias com um padrão diário ou quase diário e contínuo (crónico), representam uma grande percentagem dos doentes observados em consulta de Cefaleias e de Neurologia, e constituem um grande desafio clínico e terapêutico. Entre estas cefaleias encontram-se a enxaqueca crónica, a cefaleia tipo tensão crónica, a cefaleia por uso excessivo de medicamentos e as complexas associações que se podem verificar entre elas, assim como outras entidades menos frequentes como as cefaleias trigémico-autónomas crónicas. Algumas destas cefaleias podem deixar de responder às terapêuticas apropriadas tornando-se refratárias. Sabe-se que este grupo de cefaleias tem um elevado impacto individual, social e económico, encontrando-se entre as doenças com maior número de anos vividos com incapacidade. Neste artigo é feita uma revisão das entidades mais frequentes. São apresentados os critérios de diagnóstico, os mecanismos patogénicos e a terapêutica, nomeadamente as intervenções emergentes farmacológicas e não farmacológicas.

Abstract

Chronic headaches with a daily or almost daily and continuous frequency represent a significant percentage of patients observed in Headache and Neurology outpatient clinics and constitute clinical and therapeutic challenges. Some of these disorders do not respond to the recommended treatments and become refractory to acute and prophylactic medications, requiring alternative interventions. That group of headaches includes a variety of clinical entities such as chronic migraine, chronic tension type headache, medication overuse headache, complex associations among them as well as some more rare disorders like the chronic forms of trigemino-autonomic cephalalgias. These disorders have a high personal and social impact and represent a large economic burden for the society in health-related costs. They are ranked among the disorders with more years lived with disability.

In this article we present a revision of the most frequent of these entities. We review their diagnostic criteria, present an update on their pathogenic mechanism and discuss their treatment and the emerging treatments that might change their therapeutic approach.

Introdução

As dores de cabeça são queixas muito frequentes na população particularmente a cefaleia de tipo tensão e a enxaqueca, entidades que, segundo o estudo *Global Burden of Disease*⁽¹⁾, se encontram entre as três patologias mais prevalentes na população adulta, logo após a cárie dentária.

A maioria dos doentes com este tipo de cefaleias sofre de formas episódicas da doença, em que os períodos de crise alternam com fases mais longas durante as quais estão inteiramente assintomáticos. Todavia, existe um subgrupo de doentes com formas mais prolongadas e crónicas, em que as crises se sucedem e são difíceis de controlar, acabando por condicionar a sua vida pessoal e causar impacto social e económico.

As cefaleias que iremos abordar neste artigo encontram-se neste último grupo. Caracterizam-se, em primeiro lugar, por uma frequência elevada de crises, que ocorrem quinze dias ou mais por mês, de tal modo que a pessoa se encontra em sofrimento na maior parte do tempo. Este padrão de cefaleia, diária ou quase diária, afeta cerca de 2 a 3,7% da população, de acordo com grandes estudos epidemiológicos⁽²⁻⁵⁾, sendo maior (5,2%) na população portuguesa⁽⁶⁾ e corresponde maioritariamente a doentes com enxaqueca crónica ou cefaleias por abuso medicamentoso. Cerca de 0,5% têm uma cefaleia de intensidade grave (limitando a atividade diária). Uma percentagem menor de casos sofre de cefaleia de tensão crónica, seguindo-se depois outras cefaleias mais raras, como, as trigémico-autonómicas (cefaleia em salvas crónica, hemicrania contínua, hemicrania paroxística crónica), entre outras.

As cefaleias que iremos rever caracterizam-se, em segundo lugar, pelo seu impacto na funcionalidade e na qualidade de vida dos doentes.

Alguns desses doentes preenchem ainda critérios de cefaleia refratária, conceito que significa uma ausência de resposta a mais de uma classe terapêutica recomendadas para o tratamento da cefaleia em questão⁽⁷⁾.

Nos últimos anos houve um investimento marcado na investigação destas síndromes e uma procura de novos alvos e soluções terapêuticas, que resultaram no desenvolvimento de intervenções inovadoras. Neste artigo faremos uma revisão dos conhecimentos mais recentes sobre estas entidades, nomeadamente sobre os seus critérios de diagnóstico, a sua patogenia e as suas atuais abordagens terapêuticas.

I. Enxaqueca crónica

I.1. Aspetos históricos, definição e critérios de diagnóstico

A enxaqueca crónica é um subtipo de enxaqueca caracterizado pela ocorrência de crises durante mais de quinze dias por mês, durante um período pelo menos de três meses⁽⁸⁾.

A maioria dos doentes com enxaqueca crónica começa por ter uma enxaqueca episódica em que as crises, com uma duração até às 72 horas, alternam com intervalos sem dor. Todavia, ao longo dos anos as crises tornam-se progressivamente mais frequentes e mais longas, com um desaparecimento das fases de acalmia e a dor passa a estar quase continuamente presente. Simultaneamente as crises perdem os traços distintivos da enxaqueca e tornam-se mais incaracterísticas, o que pode dificultar o seu diagnóstico e confundi-la com a cefaleia de tipo tensão. Os doentes passam a referir uma dor persistente, intensa e incapacitante, em que só pontualmente surgem os sintomas típicos da enxaqueca como as náuseas, os vómitos, a intolerância à luz, ao ruído, ao esforço ou ao movimento. A mudança que se opera nas características da cefaleia fez com que esta entidade fosse inicialmente designada por “Enxaqueca transformada” (9). Só mais tarde foi reconhecido e aceite o conceito de enxaqueca crónica⁽¹⁰⁾. A alteração do fenótipo das crises está bem destacada na Classificação Internacional das Cefaleias (ICHD-3)⁽⁸⁾ ao permitir que a cefaleia não tenha sempre as características da enxaqueca.

Assim, de acordo com a mais recente Classificação internacional das Cefaleias de 2018 (ICHD-3)⁽⁸⁾, a enxaqueca crónica é diagnosticada quando preenche os critérios enunciados na Tabela I.

Tabela I. Critérios de Diagnóstico de Enxaqueca Crónica (ICHD-3)

<p>A. Cefaleia (idêntica à cefaleia de tipo tensão e/ou à da enxaqueca¹) em ≥ 15 dias por mês, durante > 3 meses e preenchendo os critérios B e C</p>
<p>B. Ocorrendo em um doente que tenha tido, pelo menos cinco episódios, preenchendo os critérios B-D de 1.1 <i>Enxaqueca sem aura</i> e/ou critérios B e C de 1.2 <i>Enxaqueca com aura</i></p>
<p>C. Em ≥ 8 dias por mês durante > 3 meses, cumprindo algum dos seguintes²:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. critérios C e D de 1.1 <i>Enxaqueca sem aura</i> 2. critérios B e C de 1.2 <i>Enxaqueca com aura</i> 3. convicção do doente de que é enxaqueca no início e aliviada por um triptano ou ergotamínico
<p>D. Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3.</p>

1.2. Prevalência, aspetos demográficos e fatores de risco para a enxaqueca crónica

A enxaqueca crónica afeta 1 a 2,4% da população adulta^(4,5,11) e cerca de 8% das pessoas com enxaqueca⁽¹¹⁾. Tal como já foi mencionado resulta, em regra, da transformação de uma enxaqueca episódica, evolução que se estima ocorrer anualmente em 3% dos doentes com enxaqueca⁽¹²⁾.

A enxaqueca crónica afeta maioritariamente as mulheres, na quarta ou quinta década da vida, com uma longa história de enxaqueca. Em comparação com as formas episódicas, os casos crónicos provêm de níveis socioeconómicos e educacionais mais baixos, têm menor probabilidade de ter um emprego em tempo completo e sofrem duas vezes mais de depressão, ansiedade e dor crónica. Apresentam também mais fatores de risco vascular (hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes e obesidade assim como patologia respiratória (asma, bronquite DPOC)⁽¹³⁾.

Em estudos de grupos populacionais foi possível identificar os fatores associados à cronificação da enxaqueca. Os de maior peso são a frequência elevada das crises e o consumo excessivo de analgésicos, triptanos ou outros fármacos usados na terapêutica sintomática^(11,14,15). As queixas de ansiedade e depressão, as perturbações do sono, a obesidade e o sedentarismo, associam-se também a um risco mais elevado de evolução para enxaqueca crónica⁽¹⁶⁾. Este conhecimento é fundamental pois permite procurar e tratar precocemente os fatores modificáveis, de forma a evitar a cronificação da enxaqueca (Tabela 2). É de notar que a cronificação pode ser reversível, e 25% dos doentes revertem para o padrão episódico em dois anos.

Tabela 2. Fatores de risco para a cronificação da enxaqueca

Modificáveis	Não modificáveis
Abuso medicamentoso	Idade
Frequência das crises	Género
Depressão	Baixo nível educacional
Obesidade	Baixo nível socioeconómico
Sedentarismo	História de traumatismo craniano prévio
Roncopatia	
Outras síndromes dolorosas	

1.3. Mecanismos de cronificação da enxaqueca

Em termos conceptuais a enxaqueca crónica tem sido interpretada como uma variante da enxaqueca, em que

existe um limiar muito baixo para a nociceção e para o desencadear das crises⁽¹⁶⁻¹⁹⁾, mas ainda não se conhecem bem os mecanismos que desencadeiam esta mudança de padrão. Existe evidência de que esta cefaleia se associa a uma alteração do processamento dos estímulos e a um aumento da excitabilidade cortical, mas continua a não ser claro quais destes são mecanismos causais ou apenas consequência da persistência das crises.

Por um lado, sabe-se que a frequência elevada das crises leva à sensibilização do sistema nervoso (periférico e central), tornando-o mais excitável. Os neurónios nociceptivos do sistema trigémino-vascular, quando são sujeitos a uma estimulação repetida começam a sofrer uma potenciação de resposta e ativação espontânea e o doente passa a sentir dor, mesmo em resposta a estímulos não nociceptivos. Esse fenómeno designa-se por alodínia, e observa-se com frequência na enxaqueca crónica. Por outro lado, a ativação sustentada do sistema antinociceptivo, em resposta à dor, pode levar à sua disfunção.

A enxaqueca crónica associa-se ainda a uma elevação persistente dos níveis séricos do *calcitonin gene-related peptide* (CGRP) e do *peptido intestinal vasoactivo* (VIP), marcadores da ativação dos sistemas trigémino-vascular e trigémino-autonómico respetivamente, confirmando a ativação anómala desses dois sistemas pro-nociceptivos^(17,20). É de notar que na enxaqueca episódica essa elevação ocorre essencialmente nas crises e não fora delas.

Finalmente o consumo crónico de analgésicos, ou outros fármacos usados para aliviar a dor, leva ao desenvolvimento de tolerância e dependência aos mesmos, com perda de resposta e necessidade de aumentar as doses, o que torna a cefaleia progressivamente mais refratária às intervenções terapêuticas agudas, sendo mais difícil interromper a crise.

Têm sido encontradas várias alterações cerebrais, estruturais e funcionais, na enxaqueca crónica, nomeadamente lesões vasculares da substância branca subcortical, enfartes do cerebelo, reduções do volume cortical das regiões envolvidas no processamento da dor (matriz de dor) e depósitos de ferro na substância cinzenta periaquedutal, assim como alterações do padrão de ativação em resposta à dor⁽²¹⁾. Embora ainda não tenha sido possível integrar todos estes achados numa teoria coerente, eles demonstram que a enxaqueca crónica tem efeitos permanentes no sistema nervoso nomeadamente no processamento da dor, fator que pode ser um mecanismo que leva ao perpetuar da crise.

1.4. Impacto social e económico

A enxaqueca crónica é uma das cefaleias com maior impacto, tanto a nível individual como a nível social e económico⁽²²⁻²³⁾. Os doentes com enxaqueca crónica reportam sistematicamente má qualidade de vida, apresentam pontuações elevadas em escalas de incapacidade, de depressão e altas taxas de presentismo e de absentismo laboral (com uma redução da produtividade superior a 50%), assim como dificuldades em cumprir as suas obrigações domésticas, familiares e sociais. As comorbilidades médicas e psiquiátricas acrescem ao impacto da dor de cabeça.

O impacto social e económico desta doença foi demonstrado em várias regiões do globo, nomeadamente em diferentes países da Europa, na América do Norte, na América do Sul, na Ásia e no Pacífico⁽²²⁻²³⁾. Esses estudos confirmaram os elevados custos desta doença em consumo de cuidados de saúde (consultas, admissões no serviço de urgência, internamentos, exames complementares de diagnóstico) e em fármacos (custos diretos). Calculando apenas as despesas em cuidados de saúde (que representam cerca de 30% dos custos totais), estes doentes representam um custo individual entre 1500 a 4000 euros anuais⁽²³⁾. Demonstrou-se também o seu efeito negativo sobre a produtividade laboral e sobre as obrigações familiares.

1.5. Terapêutica

A abordagem terapêutica da enxaqueca crónica comporta diferentes medidas. Pretende-se não só reduzir a dor e a frequência das crises, mas também instruir e educar o doente de modo a que este possa controlar e gerir a sua doença.

Nesse sentido é fundamental ensinar o doente a usar adequadamente as terapêuticas agudas, alertá-lo para os riscos do abuso medicamentoso e incitá-lo a instituir hábitos de vida saudáveis. Devem também tratar-se as comorbilidades associadas, nomeadamente a depressão, a ansiedade e as perturbações do sono.

Deve instituir-se, atempadamente, uma terapêutica que reduza a frequência das crises. Existem vários fármacos eficazes na profilaxia da enxaqueca episódica, mas apenas três (topiramato, toxina botulínica e os anticorpos monoclonais anti-CGRP) dispõem de evidência científica no que respeita à sua eficácia na enxaqueca crónica. Outros fármacos estudados demonstraram eficácia em apenas num único ensaio aleatorizado e

controlado (amitriptilina, candesartan, gabapentina, tizanidina e valproato de sódio) ou em pequenos ensaios abertos. Sabe-se que a adesão dos doentes aos fármacos preventivos orais é muito baixa neste tipo de enxaqueca e que apenas 25-29% dos doentes mantêm a terapêutica prescrita ao fim de um ano⁽²⁴⁾, atitude que justificam ou por perda de eficácia ou por efeitos adversos. Este comportamento associado à limitada oferta terapêutica, explica a ausência de benefício em muitos doentes.

a) Em ensaios aleatorizados e controlados com placebo⁽²⁵⁻²⁶⁾, o **topiramato**, administrado por via oral, numa dose diária inicial de 25 mg, sendo progressivamente titulado (aumentos de 25mg semanais) até aos 100 mg (ou a dose máxima tolerada) foi eficaz tanto na redução do número mensal de dias com cefaleia (topiramato – 6.4 vs placebo – 4.7, $P = .010$) e com enxaqueca (topiramato – 5.6 vs placebo – 4.1, $P = .032$), relativo aos valores basais, assim como na redução dos sintomas associados (fotofobia, náusea, etc.) e na melhoria da qualidade de vida, incluindo em doentes com abuso medicamentoso⁽²⁷⁾. Contudo este fármaco apresenta alguns efeitos adversos, sobretudo ao nível da cognição e do humor, fadiga, parestesias e náuseas, que limitam o seu benefício. Pode causar glaucoma agudo e em doses elevadas pode interferir com os contraceptivos orais.

b) **A toxina botulínica tipo A** demonstrou eficácia e segurança em grandes ensaios de fase 3⁽²⁸⁻³⁰⁾ e também numa meta-análise⁽³¹⁾. A toxina é injetada em mais de 30 pontos do couro cabeludo e região escapular, seguindo o protocolo PREEMPT, em doses de 155 a 195 unidades por sessão. A administração é repetida cada três meses. Acredita-se que o benefício nesta patologia se deve à inibição da libertação de mediadores nociceptivos e inflamatórios nos neurónios sensitivos incluindo o CGRP, sendo geralmente bem tolerada. Os principais efeitos adversos prendem-se com a paralisia dos músculos injetados (provocando ptose, paresia, rigidez e dor dos músculos cervicais) e são reversíveis. A toxina reduz o número de dias de dor (na meta análise que incluiu 5 estudos, com um $n = 1508$, a redução média do número de dias de cefaleia por mês foi superior a placebo em -2.3 dias, 95% CI, -3.66 a -0.94)⁽³¹⁾, melhora medidas reportadas pelo doente (qualidade de vida, impacto) e também as queixas depressivas. Estudos de seguimento, em contexto real, mostraram que o benefício se mantém a longo prazo. A sua eficácia verificou-se nos doentes com enxaqueca crónica quer tivessem ou não abuso

medicamentoso associado. Neste momento, a toxina botulínica é o único fármaco indicado especificamente para a enxaqueca crónica.

c) Anticorpos monoclonais dirigidos ao CGRP ou ao seu recetor. A identificação do CGRP como um dos principais mediadores da crise de enxaqueca levou ao desenvolvimento de dois tipos de fármacos dirigidos contra esta molécula: os “gepants” (pequenas moléculas anti-CGRP) e os anticorpos monoclonais dirigidos contra o ligando ou contra o recetor do CGRP. Enquanto os “gepants” mostraram hepatotoxicidade nos primeiros ensaios (que aparentemente já não se verifica nos “gepants” mais recentes), os anticorpos monoclonais revelaram ter um perfil de segurança adequado permitindo o desenvolvimento de grandes ensaios de fase 2 e 3⁽³²⁾. Existem atualmente três anticorpos monoclonais contra o ligando (eptinezumab, fremanezumab e galcanezumab) e um dirigido ao recetor do CGRP (erenumab). Os anticorpos são moléculas grandes que não são absorvidas no tubo digestivo nem atravessam a barreira hematoencefálica e com uma semivida de cerca um mês, sendo por isso administrados em regra mensalmente por via parentérica.

Ensaio de fase 2 e 3 demonstraram a eficácia destes anticorpos em doentes com enxaqueca crónica, tanto na redução de dias de dor (redução > 50% do número de dias com cefaleias), como na redução dos dias de tratamento com medicação aguda, como ainda na melhoria da qualidade de vida e na redução do impacto da cefaleia⁽³³⁻³⁸⁾. Análises *pos-hoc*, ainda não publicadas, mostraram que também são eficazes em doentes que não respondem a terapêuticas preventivas prévias e em doentes com abuso medicamentoso⁽³⁹⁾. Têm revelado um bom perfil de segurança e tolerância, com escassos efeitos adversos que são similares ao placebo, e onde se destacam a obstipação, queixas nasofaríngeas, infeção das vias aéreas superiores, ou efeitos relacionados com o local da injeção. O inconveniente da administração parentérica é ultrapassado pela frequência mensal de administração. Contudo, a experiência clínica com estes fármacos ainda é escassa sobretudo na duração do tratamento e ainda faltam dados sobre a sustentabilidade da sua eficácia. Os estudos de vida real (“real world evidence”) esclarecer-nos-ão da possibilidade de se desenvolverem anticorpos neutralizantes e sobre o seu perfil de segurança, que carece de um melhor conhecimento sobre os efeitos cerebrais e cardíacos do uso prolon-

gado destas substâncias que são inibidoras do CGRP que é um potente vasodilatador. Num futuro próximo colocar-se-á a necessidade de procurar indicadores ou preditores da eficácia deste grupo de fármacos, de identificar o perfil do respondedor e de comparar a eficácia e tolerabilidade dos diversos fármacos deste grupo quando estiverem disponíveis.

O erenumab e o galcanezumab já foram aprovados pela FDA e o erenumab pela EMA para o tratamento preventivo da enxaqueca. Contudo, ainda não é possível fazer comparações diretas entre os diferentes anticorpos monoclonais⁽³⁹⁾ devido aos diferentes desenhos dos estudos efetuados.

d) Terapêuticas neuroestimuladoras: Além das intervenções farmacológicas têm também sido ensaiadas terapêuticas neuroestimuladoras na enxaqueca crónica que serão descritas mais adiante a propósito da enxaqueca refratária, e que podem constituir alternativas para determinados grupos de doentes.

2. Enxaqueca refratária

2.1. Definição e critérios de diagnóstico

Alguns doentes com enxaqueca, com ou sem aura podem experimentar ao longo do tempo, um agravamento progressivo, em severidade e frequência das crises e uma diminuição ou perda de resposta aos tratamentos da crise ou preventivos adequados (enxaqueca refratária). Considera-se como refratária^(7,40) qualquer forma de enxaqueca que não responde a 2 de 4 classes de medicamentos preventivos indicados na Tabela 3 nem aos medicamentos da fase aguda (triptanos, dihidroergotamina, anti-inflamatórios não esteroides ou combinações de analgésicos)^(7,40) administrados em doses adequadas. Sendo considerada como crónica refratária quando preenche ambos os critérios. Considera-se como tratamento adequado, o tempo durante o qual uma dose apropriada de medicação é administrada, sendo tipicamente considerado pelo menos dois meses (preferencialmente três) em dose ótima ou dose máxima tolerada, a menos que terminada antes por efeitos secundários. Este conceito requer o controlo de fatores modificadores, também designados por fatores favorecedores da cronicização já referidos. Os critérios de Enxaqueca Crónica Refratária (ECR) encontram-se expressos numa Declaração de Consenso elaborada por um Grupo de Especialistas da European Headache Federation (EHF) com o objetivo de melhorar a identificação destes doentes e

contribuir para a seleção dos casos para a aplicação de terapêuticas inovadoras. (Tabela 3). São ainda requisitos para o diagnóstico de enxaqueca crónica refratária: a) a exclusão de cefaleias secundárias com ressonância magnética crânio-encefálica; b) análises de sangue e líquido cefalorraquidiano (LCR) dentro dos valores normais incluindo a pressão do LCR; c) a desintoxicação farmacológica (em ambulatório ou internamento hospitalar) com recurso a fármacos intravenosos ou orais ou em certos casos, apenas com aconselhamento.

Tabela 3. Critérios de Diagnóstico de Enxaqueca Crónica Refratária (EHF)

A. Enxaqueca crónica - sem uso excessivo de medicação
B. Uso de medicação profilática em doses adequadas durante pelo menos 3 meses com cada fármaco
C. Ausência de efeito (ou contraindicações para o uso) de pelo menos 3 fármacos de cada um dos seguintes grupos de medicações preventivas nas doses recomendadas: <ul style="list-style-type: none"> a. Beta-bloqueantes Propranolol até 240 mg/d Metoprolol até 200 mg/d Atenolol até 100 mg/d Bisoprolol até 10 mg/d b. Anticonvulsivantes Valproato de sódio até 1,5 g/d Topiramato até 200 mg/d c. Antidepressivos tricíclicos i. Amitríptilina até 75 mgxd d. Outros Flunarizina até 10mg/d Candesartan até 16 mg/d e. Toxina Botulínica A 155-195 U segundo protocolo PREEMP
D. Tratamento psiquiátrico adequado ou de outras comorbidades a efetuar por um grupo multidisciplinar, se disponível.

2.2. Impacto económico e social

Esta forma de cefaleia é a mais grave e incapacitante acarretando uma enorme perturbação da qualidade de vida e sérias implicações socioeconómicas, verificando-se que grande parte destes doentes trabalham em tempo parcial e têm salários baixos ou estão desempregados e com subsídio da segurança social. Têm custos acrescidos pelo consumo de grandes quantidades de fármacos, geralmente, analgésicos, maior recurso aos cuidados médicos e aos serviços de urgência representando cerca de 3% do total de visitas^(41,42).

2.3. Terapêutica

Por definição a enxaqueca refratária é resistente aos tratamentos farmacológicos quer agudos, quer preventivos. Neste contexto, restam como alternativas as terapêuticas mais recentes ou emergentes, nomeadamente: a toxina botulínica, os anticorpos monoclonais contra o

CGRP ou seus recetores e os neuroestimuladores. Dado que os primeiros já foram mencionados atrás apresentaremos aqui apenas os dados da neuroestimulação.

A neuroestimulação pretende interferir com os sistemas de dor e a plasticidade sináptica. Podem classificar-se em invasiva e não invasiva (Tabela 4).

Tabela 4. Tipo de Neuroestimuladores

Não invasivos
Estimulação do nervo supraorbitário; Estimulação do nervo vago; Estimulação magnética transcraniana; Estimulação elétrica transcutânea do crânio ou de nervo.
Invasivos
Estimulação cerebral profunda (Hipotalâmica posterior); Estimulação do grande nervo occipital; Estimulação do gânglio esfenopalatino; Estimulação da medula espinal cervical.

Os métodos não invasivos têm custos muito mais baixos e não têm os riscos inerentes à intervenção cirúrgica podendo ainda ser usados como tratamento agudo da crise e como coadjuvantes da terapêutica farmacológica. Alguns dos métodos não invasivos (estimulação percutânea do nervo supraorbitário), são usados também nas formas episódicas de enxaqueca.

Os métodos invasivos requerem intervenção cirúrgica para a colocação de implantes intracranianos ou intraparenquimatosos (estimulação cerebral profunda), com os riscos inerentes, como as infeções ou hemorragias e ainda ao longo do tratamento, o risco de deslocação dos electrodos, a necessidade de renovação da fonte de energia (bateria), a alteração do local da dor em caso de implante unilateral e a perda de eficácia para além do custo dos tratamentos. Devido aos seus riscos os métodos invasivos destinam-se, apenas, ao tratamento de cefaleias primárias refratárias, nomeadamente, as formas crónicas de Cefaleia em Salvas e Enxaqueca, quando praticada em centros de Cuidados Terciários de Cefaleias.

A evidência científica destes métodos, baseada em ensaios clínicos aleatorizados e controlados é limitada pelo que a EHF produziu uma Declaração de Consenso sobre a utilização da Neuromodulação no tratamento das cefaleias crónicas refratárias e elaborou recomendações para futuros estudos sobre estes tratamentos⁽⁴³⁾ (tabela 5). O nível de eficácia desejável será uma redução de 50% nos dias de cefaleias (embora possa ser admissível apenas 30% nas formas crónicas intratáveis).

Tabela 5. Recomendações gerais da European Headache Federation para a utilização de Neuroestimuladores no tratamento das cefaleias.

1. A aplicação de um neuroestimulador só deverá ser considerado apenas quando as terapêuticas farmacológicas e comportamentais falharam e for excluída a cefaleia por uso excessivo de medicação;
2. Que o doente seja considerado crónico segundo os critérios da IHS e tenha sido avaliado num centro terciário de tratamento de cefaleias;
3. Isto implica que o doente seja considerado intratável como definido pelo consenso internacional (acima referido);
4. As técnicas não invasivas devem ser consideradas antes da implantação e as menos invasivas e mais eficazes devem ser sempre a primeira escolha terapêutica.

3. Cefaleia por uso excessivo de medicamentos

3.1. Introdução

O uso excessivo de fármacos destinados ao tratamento sintomático das crises de cefaleias pode agravar e cronificar a cefaleia de base, levando ao desenvolvimento de um novo tipo de cefaleia, secundária, que se designa por cefaleia por *Medication Overuse Headache (MOH)* traduzida para Cefaleia por Uso Excessivo de Medicamentos anteriormente designada por cefaleia por abuso medicamentoso⁽⁷⁾.

Tal como já foi mencionado o consumo excessivo de medicamentos sintomáticos é ainda uma causa importante, e nem sempre reconhecida, de transformação da enxaqueca episódica em enxaqueca crónica. De facto, cerca de metade dos doentes com enxaqueca crónica apresentam também cefaleia por uso excessivo de medicamentos o que, segundo a ICHD-3⁽⁷⁾ implica um duplo diagnóstico de Enxaqueca Crónica e Cefaleia por Uso Excessivo de Medicamentos.

3.2 Aspetos históricos, definição e critérios de diagnóstico

Os primeiros relatos de cefaleias semelhantes às da MOH surgiram com a utilização da ergotamina no tratamento das cefaleias, mas o seu reconhecimento na comunidade científica deve-se à descrição por Horton et al. 1963⁽⁴⁴⁾ de uma série de 52 casos de cefaleias primárias medicadas com ergotamina. Posteriormente vários autores divulgam casuísticas pessoais sobre o assunto. Nos anos 90 com a utilização dos triptanos são relatados casos de MOH com o uso destes fármacos⁽⁴⁵⁾. À medida que se vai reconhecendo o problema constata-se que ele é transversal à utilização continuada de todos os fármacos utilizados para o tratamento das cefaleias pri-

márias incluindo, de forma mais perigosa, os analgésicos narcóticos e os analgésicos combinados com cafeína, barbitúricos e anti-histamínicos, bem como aos analgésicos não narcóticos e os AINE's⁽⁴⁶⁾.

De acordo com a Classificação Internacional de Cefaleias ICHD3⁽⁷⁾ as MOH são descritas como cefaleias, que ocorrem em 15 ou mais dias por mês, num doente com cefaleia primária pré-existente e desenvolvem-se em consequência do uso excessivo e regular de medicação aguda ou sintomática (em 10 ou mais, ou 15 ou mais dias por mês, dependendo da medicação) por mais de 3 meses. Habitualmente, a cefaleia desaparece, após a paragem do uso excessivo do medicamento, mas, não invariavelmente, pelo que este último ponto não é atualmente critério de diagnóstico.

A ICHD3 integra esta cefaleia entre as cefaleias secundárias no capítulo 8 (Cefaleia atribuída a uma substância ou à sua privação) e subdivide-a de acordo com o tipo de substância utilizadas no tratamento sintomático das cefaleias (Tabela 6).

Tabela 6. Subtipos de diagnóstico da cefaleia por uso excessivo de medicamentos (ICHD3)

8.2. Cefaleia por uso excessivo de medicamentos
8.2.1 Cefaleia por uso excessivo de ergotamina
8.2.2 Cefaleia por uso excessivo de triptano
8.2.3 Cefaleia por uso excessivo de analgésico não opióide
8.2.3.1 Cefaleia por uso excessivo de paracetamol (acetaminofeno)
8.2.3.2 Cefaleia por uso excessivo de outro fármaco anti-inflamatório não esteroide (AINE)
8.2.3.2.1. Cefaleia por uso excessivo de ácido acetilsalicílico
8.2.3.3 Cefaleia por uso excessivo de outro analgésico não opióide
8.2.4 Cefaleia por uso excessivo de opióides
8.2.5 Cefaleia por uso excessivo de associações de analgésicos
8.2.6 Cefaleia por uso excessivo de medicamentos de classes farmacológicas múltiplas, não havendo excesso do seu uso individual.
8.2.7 Cefaleia por uso excessivo de medicamentos atribuída ao uso excessivo não confirmado de classes farmacológicas múltiplas
8.2.8 Cefaleia por uso excessivo de medicamentos atribuída a outra medicação.

A classificação estabelece diferenças quanto ao tempo de abuso necessário para a confirmação do diagnóstico. Para os analgésicos narcóticos, ergotamina, tripta-

nos e misturas analgésicas é considerado suficiente a sua utilização continuada ≥ 10 dias por mês. No caso dos analgésicos não narcóticos incluindo o paracetamol, os AINES, e o ácido acetilsalicílico é considerada a necessidade da sua utilização de pelo menos 15 dias por mês. Em qualquer dos casos o doente tem de ter por base uma cefaleia primária prévia ao início do consumo de analgésicos.

Existe uma tendência para o doente ir aumentando a dose e ou a frequência de administração de forma a tentar controlar ou mesmo prevenir as crises de cefaleias, havendo descrições da utilização de doses elevadas sem iatrogenia significativa atribuídas a tolerância farmacológica. Ao longo do tempo também foi reconhecido que a frequência do consumo era mais importante do que a dose⁽⁴⁷⁾.

3.3 Aspetos demográficos e fármaco-clínicos

Os estudos de base populacional registam uma prevalência de MOH de cerca de 1 a 2% da população^(46,47) estimando-se que afete cerca de 63 milhões de pessoas em todo o mundo, com um pico de incidência, de 5%, nas mulheres entre os 40-50 anos que depende dos critérios de diagnóstico utilizados⁽⁴⁷⁾, podendo estar presente até 50% dos doentes com cefaleias em centros especializados⁽⁴⁸⁾. Sofrem de MOH os doentes com cefaleias primárias, principalmente os doentes com enxaqueca crónica, seguido dos doentes com cefaleias de tensão e mais raramente os doentes com cefaleias em salva. Os doentes que tomam analgésicos por outro motivo, como as dores osteoarticulares, não desenvolvem MOH a não ser que tenham uma história prévia de cefaleias primárias⁽⁴⁹⁾.

A MOH manifesta-se por um aumento da frequência, mas não da intensidade das cefaleias de base e por um aumento da sensibilidade aos estímulos que desencadeiam as crises⁽⁵⁰⁾, sem sintomas distintos dos da enxaqueca crónica. Pela ICHD-3 quem sofrer dessas duas cefaleias deve ter ambos os diagnósticos de MOH e enxaqueca crónica. Na mais recente edição da *Global Burden of Disease* (GBD) de 2016⁽¹⁾, a MOH encontra-se entre as doenças neurológicas com maior incapacidade.

Em relação aos medicamentos capazes de induzir MOH têm sido implicados todos os fármacos utilizados para o tratamento sintomático das cefaleias. Num estudo populacional foi confirmado que os doentes com enxaqueca episódica que consumiam combinações contendo opióides ou barbitúricos foram mais suscetíveis

a progredir para enxaqueca crónica do que o grupo medicado com paracetamol, após controlo para sexo, frequência e gravidade das cefaleias e utilização de medicação preventiva⁽⁴⁸⁾. Numa revisão sistemática de 29 estudos relativos ao risco das diferentes classes de fármacos utilizados para o tratamento da crise da enxaqueca os autores concluíram que os analgésicos e os opióides estão associados a um risco mais elevado de induzirem MOH que os fármacos específicos da enxaqueca, triptanos e ergotamínicos e que na comparação entre estas duas últimas classes não havia uma clara diferença⁽⁵¹⁾.

3.4 Fatores de risco

Para desenvolver MOH os doentes devem ter uma cefaleia primária de base estando a enxaqueca presente em 80-100% dos casos nos estudos de base hospitalar que utilizam critérios de diagnóstico mais adequados. Os fatores de risco associados à enxaqueca crónica, anteriormente descritos, estão igualmente presentes na MOH. São ainda referidos a associação com patologia psiquiátrica como a perturbação obsessivo-compulsiva subclínica e alterações comportamentais. O uso regular de tranquilizantes e a associação com alterações músculo-esqueléticas crónicas e queixas gastro-intestinais, tabagismo e sedentarismo são outros dos fatores referidos em estudo mais recente⁽⁵²⁾.

3.5 Fisiopatogenia

Não existe um conhecimento estabelecido da fisiopatologia da MOH. Se por um lado existe uma tendência à sensibilização sensorial e à disrupção do sistema anti-nocetivo, tal como acontece na cronificação da enxaqueca, por outro lado estão envolvidos mecanismos de dependência e falhas nos sistemas de recompensa e de capacidade de decisão.

O uso crónico de opióides e de triptanos induz um aumento do CGRP, principal mediador da inflamação neurogénica responsável pelas cefaleias^(53,54). Em estudos animais foi demonstrado que a exposição crónica ao sumatriptano reduz o limiar e aumenta a suscetibilidade à depressão cortical alastrante evocada. A nível do gânglio trigeminal observa-se uma sobrerregulação de mediadores pro-inflamatórios (CGRP), substância P e a sintetase do óxido nítrico⁽⁵⁵⁾. A utilização crónica de analgésicos afeta o sistema modulador serotoninérgico, induzindo aumento da expressão da ligação aos

recetores pro-nociceptivos da serotonina 2A(5HT2-A) e diminuição da serotonina no SNC com consequente hiperexcitabilidade neuronal, aumento da CDS e da nocicepção trigeminal⁽⁵⁶⁾. Em doentes com MOH tem sido detetado alteração difusa do controle inibitório nociceptivo à semelhança do que acontece com a administração crónica de morfina⁽⁵⁷⁾. O sistema endocanabinoide que exerce um papel importante na modulação da dor e nos mecanismos neurobiológicos subjacentes à toxicod dependência e recompensa também se encontra alterado, com redução do transporte transmembranar de endocanabinoides e dos seus níveis plaquetários nestes doentes⁽⁵⁸⁾. Nos potenciais evocados somatosensitivos, os doentes com MOH têm hipersensibilidade (comparados com casos de enxaqueca episódica e voluntários saudáveis) indicadora de sensibilização central e de hiper-reatividade cortical⁽⁵⁹⁾. Estudos com tomografia de emissão de positões com fluordoxiglicose (FDG-PET) objetivaram hipometabolismo em áreas responsáveis pelo processamento da dor em doentes com MOH que normalizaram com a retirada do consumo⁽⁶⁰⁾.

Em conclusão, nos doentes com MOH tem-se constatado a existência de alterações nas redes neuronais de controlo da dor e da dependência, bem como aumento da sensibilização central e da densidade dos recetores nociceptivos, induzindo um ambiente pró-inflamatório responsável pela perpetuação das cefaleias⁽⁶¹⁾.

3.6. Impacto económico e social

A MOH é provavelmente a cefaleia que acarreta maiores custos pessoais e sociais. No entanto é pouco conhecido o seu impacto isolado, independente da enxaqueca crónica à qual está na maioria das vezes associada. A incapacidade nestes doentes medida pelo MIDAS é elevada⁽⁶²⁾ e atendendo à dimensão do problema, à elevada prevalência mundial e à incapacidade que gera calcula-se que nos doentes com MOH a taxa de absentismo laboral possa ser da ordem dos 90% em alguns países Europeus⁽⁶³⁾. No estudo *Eurolight* que calculou o custo das cefaleias numa população de cerca de 8000 indivíduos de 8 países Europeus, a Espanha foi o país maior prevalência de MOH, 6% das cefaleias, seguido da França com uma prevalência de 4,2%, mas com a maior penalização comparativa em custos diretos e indiretos⁽⁶³⁾. Os custos nacionais estimados para a MOH foram de 5-10 biliões de euros em Itália, Espanha e Alemanha⁽⁶³⁾.

3.7. Terapêutica

Desde os trabalhos clássicos que o primeiro passo para o tratamento da MOH consiste no esclarecimento do doente e suspensão da medicação sintomática⁽⁶⁴⁾. Este processo não é simples já que o doente vai passar por uma síndrome de abstinência, com mal-estar e agravamento das cefaleias, náuseas e vômitos que pode conduzir à desidratação, agitação, insónia e mesmo crises convulsivas⁽⁶⁵⁾.

A abordagem deve ser ajustada ao doente, às comorbidades, presença de psicopatologia, tipo de fármacos envolvidos e duração do abuso. Saper e al⁽⁶⁶⁾ identificaram dois subtipos de doentes: os que iniciam o consumo por desconhecimento e os que apresentam psicopatologia, utilizam mais frequentemente opióides e ou misturas analgésicas com verdadeira toxicod dependência. Em nos primeiros a resolução passa sobretudo pelo esclarecimento e reeducação, no segundo tipo é necessário o recurso a equipa multidisciplinar incluindo acompanhamento psiquiátrico. Na fase de privação pode ser necessária terapêutica endovenosa (soros, antieméticos, protetores gástricos). Se o doente fazia opióides ou barbitúricos deve fazer uma redução progressiva dos mesmos. Alguns autores optam por um tratamento temporário (10-15 dias) com corticosteroides⁽⁶⁷⁾. Mesmo com introdução das terapias “adequadas” cerca de metade dos doentes vão voltar à MOH⁽⁶⁸⁾.

Se o consumo excessivo de medicamentos na MOH é causa ou consequência da cronicidade das cefaleias não está resolvido. Assumiu-se que era impossível melhorar a MOH sem efetuar a suspensão do tratamento sintomático, mas numa análise *pos-hoc* do ensaio clínico com o topiramato na enxaqueca crónica, houve benefício vs placebo ($P = 0.03$) na redução média do número de dias com enxaqueca num subgrupo de doentes com MOH sem suspensão prévia da medicação sintomática⁽⁶⁹⁾.

3.8. Prognóstico

A suspensão do consumo associado ao tratamento preventivo não se tem revelado satisfatória no prognóstico da MOH. Cerca de 50-70% têm melhorias significativas (redução da frequência ou intensidade das cefaleias em 50%) no prazo de 1 ano, contudo num prazo de 6 anos as taxas de recorrência são de 40-50%. Os maiores riscos de recaída são por ordem decrescente a utilização de codeína, as alterações do sono, as dores somáticas e as misturas analgésicas. Os triptanos demonstraram, apesar de tudo, menor risco⁽⁷⁰⁾.

Conclusão

A frequência e a severidade das crises de enxaqueca variam ao longo do tempo, por diversos motivos como as variações sazonais, fatores sociais e psicológicos. Nos períodos de agravamento, os portadores de enxaqueca são condicionados a usarem com maior frequência a medicação abortiva das crises recorrendo maioritariamente a analgésicos simples ou combinados com ou sem outras substâncias associadas. O uso frequente desses medicamentos acarreta a sua tolerância, habituação e perda de eficácia e favorece a sua transformação em enxaqueca crónica. Estes mesmos fatores contribuem para a ocorrência de um novo tipo de cefaleia, por uso excessivo de medicação, que se torna ainda mais difícil de tratar. Frequentemente, a enxaqueca crónica deixa de responder à medicação abortiva e preventiva adequadas tornando-se refratária e obrigando, por vezes, ao recurso a técnicas terapêuticas não farmacológicas especiais, como os neuroestimuladores ou ao internamento hospitalar para desabituação medicamentosa. Com o advento de novas modalidades terapêuticas como a dos anticorpos monoclonais contra o CGRP ou os seus recetores, abre-se uma nova oportunidade terapêutica para estes doentes que apresentam um grande sofrimento e incapacidade funcional a par de enormes custos sociais e económicos.

Conflito de interesses

O autor 1 participou em Advisory Boards para a Allergan e Novartis. Os autores 2 e 3 participaram em Advisory Boards para a Novartis.

Os autores receberam da Novartis honorários pelo aconselhamento científico prestado. ■

Referências bibliográficas

- Vos, T., Allen, C., Arora, M., Barber, R. M., Bhutta, Z. A., Brown, A., ... & Coggeshall, M. (2016). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*, 388(10053), 1545-1602.
- Lantéri-Minet M, Auray JP, El Hasnaoui A, Dartigues JF, Duru G, Henry P, Lucas C, Pradalier A, Chazot G, Gaudin AF: Prevalence and description of chronic daily headache in the general population in France. *Pain* 2003, 102:143–149.
- Wiendels, N. J., Neven, A. K., Rosendaal, F. R., Spinhoven, P., Zitman, F. G., Assendelft, W. J., & Ferrari, M. D. (2006). Chronic frequent headache in the general population: prevalence and associated factors. *Cephalalgia*, 26(12), 1434-1442.
- Scher AI, Stewart WF, Liberman J, et al. Prevalence of frequent headache in a population sample. *Headache* 1998; 38:497-506.
- Castillo J, Munoz P, Guitera V, et al. Epidemiology of chronic daily headache in the general population. *Headache* 1999; 38:190e6.
- Monteiro JM. Cefaleias: estudo epidemiológico e clínico de uma população urbana. 1995. Tese de Doutoramento ICBAS/U Porto:1-306.
- Schulman, E. A., Lake III, A. E., Goadsby, P. J., Peterlin, B. L., Siegel, S. E., Markley, H. G., & Lipton, R. B. (2008). Defining refractory migraine and refractory chronic migraine: proposed criteria from the Refractory Headache Special Interest Section of the American Headache Society. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 48(6), 778-782.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders. *Cephalalgia*. 2018; 38: 1-211.
- Mathew, N. T., Stubits, E., & Nigam, M. P. (1982). Transformation of episodic migraine into daily headache: analysis of factors. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 22(2), 66-68.
- Olesen J, Bousser MG, Diener HC, Dodick D, First M, Goadsby PJ, Gobet H, Lainez MJ, Lance JW, Lipton RB, Nappi G, Sakai F, Schoenen J, Silberstein SD, Steiner TJ: New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia* 2006, 26:742–746.
- Buse, D. C., Manack, A. N., Fanning, K. M., Serrano, D., Reed, M. L., Turkel, C. C., & Lipton, R. B. (2012). Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 52(10), 1456-1470.
- Scher, A. I., Stewart, W. F., Ricci, J. A., & Lipton, R. B. (2003). Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain*, 106(1-2), 81-89.
- Buse DC, Manack A, Serrano D, Turkel C, Lipton RB: Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010, 81:428–432.
- Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB: Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache* 2008, 48:1157–1168.
- Smitherman, T. A., Rains, J. C., & Penzien, D. B. (2009). Psychiatric comorbidities and migraine chronification. *Current pain and headache reports*, 13(4), 326-331.
- Hagen K et al. Risk factors for medication-overuse headache: an 11-year follow-up study. The Nord-Trøndelag Health Studies (HUNT). *Pain* 2012 : 153.156-61.
- May, A., & Schulte LH. Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. *Nature Reviews Neurology*, 2016 (12), 455.
- Aurora, S. K., Kulthia, A., & Barrodale, P. M.. Mechanism of chronic migraine. *Current pain and headache reports*, 2011, 15(1), 57-63.
- De Tommaso M, Losito L, Difruscolo O, Libro G, Guido M, Livrea P. Changes in cortical processing of pain in chronic migraine. *Headache*. 2005;45(9):1208–1218.
- Cernuda-Morollon, E., Larrosa, D., Moris, G., Ramon, C., & Pascual, J. (2013). Increased levels of CGRP in peripheral blood in women with chronic migraine: A reliable biological marker. *The journal of headache and pain*, 14(S1), P104.
- Bashir, A., Lipton, R. B., Ashina, S., & Ashina, M. (2013). Migraine and structural changes in the brain: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 81(14), 1260-1268.
- Lanteri-Minet, M. (2014). Economic burden and costs of chronic migraine. *Current pain and headache reports*, 18(1), 385.
- Stokes, M., Becker, W. J., Lipton, R. B., Sullivan, S. D., Wilcox, T. K., Wells, L., ... & Varon, S. F. (2011). Cost of health care among patients with chronic and episodic migraine in Canada and the USA: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 51(7), 1058-1077.
- Hepp, Z., Dodick, D. W., Varon, S. F., Gillard, P., Hansen, R. N., & Devine, E. B. (2015). Adherence to oral migraine-pre-

- ventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia*, 35(6), 478-488.
25. Silberstein, S. D., Lipton, R. B., Dodick, D. W., Freitag, F. G., Ramadan, N., Mathew, N., ... & Jordan, D. M. (2007). Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 47(2), 170-180.
 26. Silberstein, S., Lipton, R., Dodick, D., Freitag, F., Mathew, N., Brandes, J., ... & Greenberg, S. (2009). Topiramate treatment of chronic migraine: A randomized, placebo-controlled trial of quality of life and other efficacy measures. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 49(8), 1153-1162.
 27. Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby PJ: Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2007, 27:814–823.
 28. Aurora, S. K., Dodick, D. W., Turkel, C. C., DeGryse, R. E., Silberstein, S. D., Lipton, R. B., ... & Brin, M. F. (2010). OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia*, 30(7), 793-803.
 29. Diener, H. C., Dodick, D. W., Aurora, S. K., Turkel, C. C., DeGryse, R. E., Lipton, R. B., ... & Brin, M. F. (2010). OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia*, 30(7), 804-814.
 30. Dodick, D. W., Turkel, C. C., DeGryse, R. E., Aurora, S. K., Silberstein, S. D., Lipton, R. B., ... & Brin, M. F. (2010). OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 50(6), 921-936.
 31. Jackson, J. L., Kuriyama, A., & Hayashino, Y. (2012). Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults: a meta-analysis. *JAMA*, 307(16), 1736-1745.
 32. Tso, A. R., & Goadsby, P. J. (2017). Anti-CGRP monoclonal antibodies: the next era of migraine prevention? Current treatment options in neurology, 19(8), 27.
 33. Tepper, S., Ashina, M., Reuter, U., Brandes, J. L., Doležil, D., Silberstein, S., ... & Lenz, R. (2017). Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *The Lancet Neurology*, 16(6), 425-434.
 34. Dodick, D., Ashina, M., Kudrow, D., Lanteri-Minet, M., Osipova, V., Palmer, K., ... & Lenz, R. A. (2017). A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of erenumab in migraine prevention: primary results of the ARISE trial.
 35. Detke, H. C., Wang, S., Skljarevski, V., Ahl, J., Millen, B. A., Aurora, S. K., & Yang, J. Y. (2017, November). A phase 3 placebo-controlled study of galcanezumab in patients with chronic migraine: results from the 3-month double-blind treatment phase of the REGAIN study. In *Journal of Headache and Pain*, 18;: springer-verlag italia srl.
 36. Silberstein, S. D., Dodick, D. W., Bigal, M. E., Yeung, P. P., Goadsby, P. J., Blankenbiller, T., ... & Aycardi, E. (2017). Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *New England Journal of Medicine*, 377(22), 2113-2122.
 37. Lipton, R. B., Gandhi, S. K., Fitzgerald, T., Yeung, P. P., Cohen, J. M., Ma, Y., & Aycardi, E. (2017, November). The positive impact of fremanezumab on work productivity and activity impairment in patients with chronic migraine. In *Journal of Headache and Pain*, 18;: springer-verlag italia srl
 38. Smith, J., Dodick, D. W., Goadsby, P. J., Silberstein, S. D., Lipton, R. B., & Hirman, J. (2017). Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ALD403 (eptinezumab), an anti-CGRP monoclonal antibody for the prevention of chronic migraine. In *Headache*, 57: 130-130.
 39. Mitsikostas D.D, Reuter U.. Calcitonin Gene-related peptide monoclonal antibodies for migraine prevention: comparisons across randomized controlled studies. *Curr Opin Neurol* 2017, 30:272-280.
 40. Martelletti, P., Katsarava, Z., Lampl, C., Magis, D., Bendtsen, L., Negro, A., ... & Jensen, R. H. (2014). Refractory chronic migraine: a consensus statement on clinical definition from the European Headache Federation. *The journal of headache and pain*, 15(1), 47.
 41. Burch, R. C., Loder, S., Loder, E., & Smitherman, T. A. (2015). The Prevalence and Burden of Migraine and Severe Headache in the United States: Updated Statistics From Government Health Surveillance Studies. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 55(1), 21-34.
 42. Gobel H, Petersen-Braun M, Soyka D. The epidemiology of headache in Germany: a nation-wide survey of a representative sample on the basis of the headache classification of the International Headache Society. *Cephalalgia*, 1994;14(2):97-106.
 43. Martelletti, P., Jensen, R. H., Antal, A., Arcioni, R., Brighina, F., de Tommaso, M., ... & Leone, M. (2013). Neuromodulation of chronic headaches: position statement from the European Headache Federation. *The journal of headache and pain*, 14(1), 86.
 44. Horton B PG. Clinical manifestations of excessive use of ergotamine preparations and Management of Withdrawal Effect: report of 52 cases. *Headache J Head Face Pain*1963; 2:214-29.
 45. Katsarava Z, Fritsche G, Muessig M, Diener HC, Limmroth V. Clinical features of withdrawal headache following overuse of triptans and other headache drugs. *Neurology*. 2001;57(9):1694-8.
 46. Diener HC, Limmroth V. Medication-overuse headache: a worldwide problem. *Lancet Neurol*. 2004;3(8):475-83.
 47. Westergaard ML, Hansen EH, Glumer C, Olesen J, Jensen RH. Definitions of medication-overuse headache in population-based studies and their implications on prevalence estimates: a systematic review. *Cephalalgia*. 2014;34(6):409-25.
 48. Irimia P, Palma JA, Fernandez-Torron R, Martinez-Vila E. Refractory migraine in a headache clinic population. *BMC Neurol* 2011;11: 94.
 49. Bahra A, Walsh M, Menon S, Goadsby PJ. Does chronic daily headache arise de novo in association with regular use of analgesics? *Headache*. 2003;43(3):179-90.
 50. De Felice M, Ossipov MH, Porreca F. Update on medication-overuse headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2011;15(1):79-83.
 51. Thorlund K, Sun-Edelstein C, Druyts E, Kanters S, Ebrahim S, Bhabri R, et al. Risk of medication overuse headache across classes of treatments for acute migraine. *J Headache Pain*. 2016;17(1):107.
 52. Westergaard ML, Munksgaard SB, Bendtsen L, Jensen RH. Medication-overuse headache: a perspective review. *Ther Adv Drug Saf*. 2016;7(4):147-58.
 53. De Felice M, Ossipov MH, Wang R, Lai J, Chichorro J, Meng I, et al. Triptan-induced latent sensitization: a possible basis for medication overuse headache. *Ann Neurol*. 2010;67(3):325-37.
 54. Meng ID, Dodick D, Ossipov MH, Porreca F. Pathophysiology of medication overuse headache: insights and hypotheses from preclinical studies. *Cephalalgia*. 2011;31(7):851-60.
 55. Curra A, Coppola G, Gorini M, Porretta E, Bracaglia M, Di Lorenzo C, et al. Drug-induced changes in cortical inhibition in medication overuse headache. *Cephalalgia*. 2011;31(12):1282-90.
 56. Supornsilpchai W, le Grand SM, Srikiatkachorn A. Involvement of pro-nociceptive 5-HT2A receptor in the pathogenesis of medication-overuse headache. *Headache*. 2010;50(2):185-97.
 57. De Felice M, Porreca F. Opiate-induced persistent pronociceptive trigeminal neural adaptations: potential relevance to opiate-induced medication overuse headache. *Cephalalgia*. 2009;29(12):1277-84.

58. Rossi C, Pini LA, Cupini ML, Calabresi P, Sarchielli P. Endocannabinoids in platelets of chronic migraine patients and medication-overuse headache patients: relation with serotonin levels. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64(1):1-8.
59. Supornsilpchai W, le Grand SM, Srikiatkachorn A. Cortical hyperexcitability and mechanism of medication-overuse headache. *Cephalalgia.* 2010;30(9):1101-9.
60. Fumal A, Laureys S, Di Clemente L, Boly M, Bohotin V, Vandenhede M, et al. Orbitofrontal cortex involvement in chronic analgesic-overuse headache evolving from episodic migraine. *Brain.* 2006;129(Pt 2):543-50.
61. Vandenbussche N, Laterza D, Lisicki M, Lloyd J, Lupi C, Tischler H, et al. Medication-overuse headache: a widely recognized entity amidst ongoing debate. *J Headache Pain.* 2018;19(1):50.
62. Wallasch TM, Kropp P. Multidisciplinary integrated headache care: a prospective 12-month follow-up observational study. *J Headache Pain.* 2012;13(7):521-9.
63. Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, Steiner TJ, Barre J, Katsarava Z, et al. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. *Eur J Neurol.* 2012;19(5):703-11.
64. Rossi P, Faroni JV, Tassorelli C, Nappi G. Advice alone versus structured detoxification programmes for complicated medication overuse headache (MOH): a prospective, randomized, open-label trial. *J Headache Pain.* 2013;14:10.
65. Evers S, Jensen R, European Federation of Neurological S. Treatment of medication overuse headache--guideline of the EFNS headache panel. *Eur J Neurol.* 2011;18(9):1115-21.
66. Saper JR, Lake AE, 3rd. Medication overuse headache: type I and type II. *Cephalalgia.* 2006;26(10):1262.
67. Paolucci M, Altamura C, Brunelli N, Rizzo AC, Assenza F, Pasqualetti P, et al. Methylprednisolone plus diazepam i.v. as bridge-therapy for medication overuse headache. *Neurol Sci.* 2017;38(11):2025-9.
68. Tassorelli C, Jensen R, Allena M, De Icco R, Sances G, Katsarava Z, et al. A consensus protocol for the management of medication-overuse headache: Evaluation in a multicentric, multinational study. *Cephalalgia.* 2014;34(9):645-55.
69. Diener HC, Dodick DW, Goadsby PJ, Bigal ME, Bussone G, Silberstein SD, et al. Utility of topiramate for the treatment of patients with chronic migraine in the presence or absence of acute medication overuse. *Cephalalgia.* 2009;29(10):1021-7.
70. Probyn K, Bowers H, Caldwell F, Mistry D, Underwood M, Matharu M, et al. Prognostic factors for chronic headache: A systematic review. *Neurology.* 2017;89(3):291-301.