

# Revisão dos principais fatores de risco para cronificação da enxaqueca

## Review of major risk factors for chronic migraine

Carlos Alberto da Silva de Jesus  
Mario Fernando Prieto Peres

<sup>1</sup>Universidade Federal de São Paulo – Unifesp – São Paulo, SP, Brasil

Jesus CAS, Peres MFP. Review of major risk factors for chronic migraine. *Headache Medicine*. 2012;3(4):181-7

### RESUMO

A enxaqueca é uma doença crônica com manifestações episódicas que pode progredir num determinado grupo de pacientes para uma forma mais frequente (15 ou mais dias ao mês) e incapacitante. Esse processo ocorre com uma taxa de cerca de 3% ao ano e denominamos de enxaqueca crônica. Os fatores de risco que levam a este processo de transformação de uma enxaqueca episódica em crônica é um assunto importante no tratamento destes doentes. Nós realizamos uma revisão sistemática através da United States National Library of Medicine (PUBMED) usando os termos "chronic migraine" e selecionamos dentre aqueles que eram pertinentes ao estudo dos fatores de risco para ocorrência da enxaqueca crônica.

**Palavras-chave:** Enxaqueca crônica; Fatores de risco

### ABSTRACT

Migraine is a chronic disease with episodic manifestations that can progress in a particular group of patients to a more frequent (15 or more days per month) and disabling form. This process occurs at a rate of about 3% per year and is called chronic migraine. The risk factors that lead to this process of transformation of episodic migraine into a chronic illness is an important issue in such patients. We performed a systematic review by the United States National Library of Medicine (PUBMED) using the terms "chronic migraine" and selected from among those that were pertinent to the study of risk factors for the occurrence of chronic migraine.

**Keywords:** Chronic migraine; Risk factors

### INTRODUÇÃO

A cefaleia crônica diária (CCD) é um termo que descreve diferentes diagnósticos, que têm em comum a alta frequência das crises de dor de cabeça independentemente de sua intensidade, ocorrendo 15 ou mais dias por mês. Em estudos populacionais, a prevalência da CCD é de cerca de 3% a 4%<sup>(1,2)</sup> e sua incidência em cerca de 3/100 indivíduos/ano.<sup>(3)</sup>

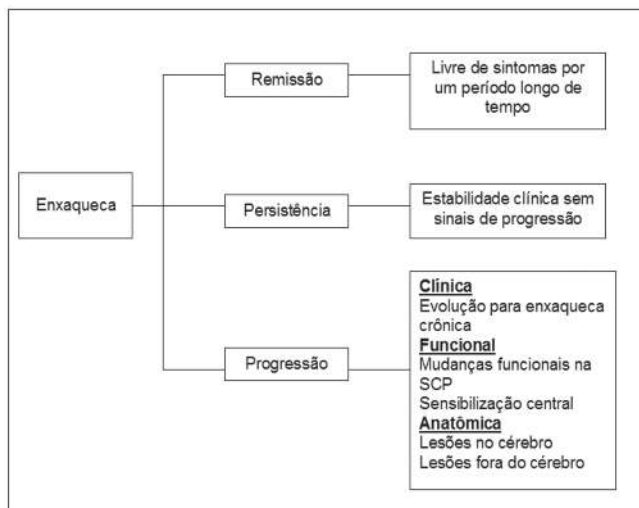
Os tipos primários de CCD podem ser divididos naqueles com longa duração, cujas crises duram mais de quatro horas, que incluem a enxaqueca crônica, cefaleia tensional crônica, nova cefaleia persistente diária de início súbito e a hemicrânia contínua. A CCD de curta duração (duração inferior a quatro horas) inclui cefaleia em salvas crônica, hemicrânia paroxística crônica, cefaleia em facada idiopática, cefaleia hipócnica, e a cefaleia neuralgiforme de curta duração com injeção conjuntival e lacrimejamento (SUNCT).<sup>(4)</sup>

A maioria dos pacientes com CCD tem sido diagnosticada como enxaqueca crônica ou cefaleia tensional crônica.

A enxaqueca é uma doença crônica com manifestações episódicas que progride em alguns pacientes. Como não evolui na maioria dos pacientes, a identificação de fatores de risco que possam levar à transformação de um quadro episódico (menos de 15 crises ao mês) para um quadro crônico (15 ou mais crises ao mês) passa ser um importante assunto para a prevenção de um quadro tão debilitante.<sup>(5,6)</sup>

O processo de cronificação especifica o aumento da frequência das crises, fato este que pode ser considerado empírico, usando-se como corte o número de 15 dias ou mais ao mês. Mais importante seria compreendermos os processos fisiopatológicos envolvidos neste processo.

Podemos entender o processo de cronificação de três maneiras complementares: a transformação clínica, fisiológica e anatômica<sup>(7)</sup> (Figura 1).



SCP: Substância cinzenta periaquedutal

Figura 1. Podemos entender o processo de cronificação de três maneiras complementares: a transformação clínica, fisiológica e anatômica.

A transformação clínica, como já foi citado, refere-se ao aumento da frequência das crises. Sua incidência é menos estudada do que a prevalência da enxaqueca crônica. Vale a pena ressaltar as diversas denominações que já foram utilizados para discriminar uma mesma situação, como cefaleia crônica diária, enxaqueca transformada e enxaqueca crônica, o que evidentemente pode levar a um viés nos estudos epidemiológicos. Isso ocorreu, pois a definição dos vários termos não ocorreu de maneira sistemática ao decorrer das diversas classificações da International Headache Society,<sup>(8-10)</sup> assim como das propostas paralelas sugeridas.<sup>(11)</sup>

Scher et al.<sup>(12)</sup> mostraram que, durante um ano, portadores de cefaleias episódicas de baixa frequência (2-104 dias por ano) apresentam um risco anual de 6% para progredir para um padrão de episódico de alta frequência (105-179 dias por ano) e um risco de 3% para desenvolverem uma condição crônica (180 ou mais dias de cefaleia ao ano); portanto, a incidência da cefaleia crônica seria ao redor de 3%. No mesmo estudo,

a remissão espontânea para um padrão de alta ou baixa frequência de cefaleia episódica (menos de 180 dias ao ano) foi observada em 57%, e menos de uma crise por semana em 14% dos pacientes portadores de cefaleia crônica.

Katsavara et al.,<sup>(13)</sup> por sua vez, encontraram uma taxa de conversão de enxaqueca episódica em cefaleia crônica diária mais alta, de cerca de 14%.

A prevalência da enxaqueca crônica (referida anteriormente como enxaqueca transformada) na população, com ou sem uso abusivo de medicação, é aproximadamente de 1%-2%.<sup>(14)</sup>

A cronificação da enxaqueca é caracterizada pelo aumento progressivo da frequência e duração da cefaleia, frequentemente associada a redução da intensidade e sintomas acompanhantes.<sup>(15)</sup>

A fisiopatologia da dor na cefaleia crônica diária primária ainda é desconhecida e pode depender de vários mecanismos biológicos: (a) excitação anormal das fibras periféricas aferentes nociceptivas (talvez pela inflamação neurogênica repetitiva); (b) responsividade aumentada núcleo caudal do trigêmeo e dos neurônios da coluna dorsal (sensibilização central); (c) modulação alterada do controle da dor central; (d) dor espontânea central devido à ativação das células no bulbo; (e) uma combinação destes fatores.<sup>(16)</sup>

Observações clínicas indicam que as cefaleias crônicas estão associadas com uma hiperalgesia persistente e alodínia.<sup>(17)</sup> Estímulos nociceptivos prolongados poderiam não apenas iniciar a sensibilização dos circuitos centrais da dor, mas também poderiam causar uma neuroplasticidade nestes circuitos levando à transformação da cefaleia episódica em crônica.<sup>(18,19)</sup>

A frequência da cefaleia é um fator de risco importante para a transformação de uma cefaleia episódica em crônica,<sup>(12)</sup> sendo que uma frequência basal de quatro a cinco dias de cefaleia por mês foi identificada como o limiar para um aumento do risco de transformação para formas crônicas de cefaleia incluindo a enxaqueca crônica.<sup>(20)</sup>

A substância cinzenta periaquedutal, que constitui o centro de um circuito neuronal antinoceptivo descendente, apresenta uma deterioração progressiva na homeostase do ferro tanto na enxaqueca episódica quanto na CCD, possivelmente causada por crises repetidas de enxaqueca, o que sugere o papel da substância cinzenta periaquedutal como possível gerador da crises de enxaqueca, potencialmente pelo controle disfuncional do sistema nociceptivo trigeminovascular.<sup>(21)</sup>

Uma das explicações para o acúmulo de ferro na substância cinzenta periaquedutal, uma estrutura que normalmente mostra uma alta atividade metabólica e uma alta circulação de ferro, é que a hiperóxia repetitiva poderia resultar em lesão celular mediada por radicais livres, o que predisporia a uma sensibilização central, que poderia explicar a cefaleia prolongada da enxaqueca e a mudança do fenótipo da enxaqueca episódica em crônica.<sup>(22)</sup>

Haas<sup>(23)</sup> descreveu um caso de um paciente de 16 anos, sem antecedentes de cefaleia, portador de esclerose múltipla, em que uma placa desmielinizante na substância cinzenta periaquedutal causou uma intensa cefaleia tipo enxaqueca.

No entanto, devemos entender a transformação da enxaqueca como um processo altamente dinâmico, sendo que, da mesma forma como existe a cronificação da enxaqueca, também temos sua remissão no mesmo paciente.<sup>(24)</sup>

O melhor conceito temporal da enxaqueca é que se trata de uma desordem neurológica crônica caracterizada por episódios recorrentes de cefaleia e sintomas associados (náuseas, fotofobia, fonofobia, entre outros) que duram em média de 4 a 72 horas, que, num determinado grupo, pode ocorrer a progressão da cefaleia, numa condição mais incapacitante.<sup>(5)</sup>

Um subgrupo de pacientes que apresentam a característica de cefaleia diária ou quase diária (dentre estes a enxaqueca crônica como a mais frequente) tem um quadro muito incapacitante, com uma diminuição da qualidade de vida, além de um maior custo financeiro, levando-se em consideração o valor das medicações e o absenteísmo ou diminuição da qualidade no trabalho.

O estudo de fatores de risco que levam a um aumento da frequência das crises é de suma importância para atenuarmos uma doença que, mesmo episódica, já traz grande transtorno para os pacientes.

Em outras doenças crônicas também são estudadas os fatores de risco para sua piora. Por exemplo, no diabetes *mellitus*, o controle do peso, uma dieta específica, a realização de exercícios contribuem para uma evolução melhor. Nos pacientes com epilepsia, o controle do estresse, evitar a privação do sono são recomendações rotineiras, e assim por diante podemos enumerar uma centena de doenças, onde não apenas a prescrição de uma medicação é a única ferramenta de tratamento.

As comorbidades desempenham um papel importante neste processo de cefaleia diária ou quase diária.

O conceito de comorbidade é utilizado para se referir à associação de duas condições que ocorram simultaneamente no mesmo indivíduo com uma probabilidade maior do que o acaso.<sup>(24)</sup>

Pacientes com enxaqueca apresentam várias comorbidades, as quais podem influenciar a escolha do tratamento preventivo. Condições tais como depressão, distúrbios do sono, ansiedade, depressão, hipertensão arterial e obesidade podem aumentar a frequência da cefaleia e a percepção da dor. Portanto, a identificação e apropriado tratamento de todas as condições clínicas comórbidas significativas é essencial antes de declarar o paciente com enxaqueca crônica intratável.<sup>(25)</sup>

Os fatores de risco podem ser subdivididos em modificáveis e não modificáveis (Tabela 1).

Dentre os fatores de risco não facilmente modificáveis temos a idade, baixo nível educacional/socioeconômico e antecedente de trauma de crânio. Dentre os fatores de risco modificáveis temos a frequência das crises, a obesidade, o uso excessivo de medicações, eventos estressantes, uso excessivo de cafeína e o ronco.<sup>(26)</sup>

**Tabela 1 - Fatores de risco para cronificação da enxaqueca**

Fatores de risco não modificáveis	Fatores de risco modificáveis
Predisposição genética	Frequência da cefaleia
Sexo feminino	Uso excessivo de analgésicos e/ou cafeína
Idade	Comorbidade psiquiátrica
Baixo nível educacional	Eventos estressantes
Baixo status socioeconômico	Obesidade
História de trauma de crânio	Alodínia cutânea
Traumias psicológicos (abuso e/ou negligência) na infância	Distúrbios do sono (ronco e/ou apneia do sono)
	Outras síndromes dolorosas
	Hipertensão arterial

A frequência das crises é um fator de risco importante, sendo que Sher et al.<sup>(12)</sup> verificaram, num estudo populacional, que aqueles pacientes que apresentavam mais do que quatro crises ao mês tinham um risco maior de cronificação. O risco de cronificação da enxaqueca foi seis vezes maior naqueles pacientes que tinham frequência basal de seis a nove dias de cefaleia ao mês, e vinte vezes maior naqueles que tinham frequência de dez a 14 dias ao mês, num estudo que incluiu 532 pacientes comparado-os com aqueles com baixa frequência (0 a 4 dias ao mês).<sup>(13)</sup>

A explicação fisiopatológica que envolve a frequência das crises na cronificação da enxaqueca refere-se

ao processo de sensibilização central. As crises sucessivas modificam a matrix dos centros modulatórios inibitórios da dor, o que favorece o aumento das crises até a sua cronificação.

Nicole Schmitz et al.<sup>(27)</sup> estudaram a frequência e duração da enxaqueca como indicadores de dano cerebral.

Infartos cerebrais subclínicos na circulação posterior e lesões difusas na substância branca são mais evidentes com o aumento da frequência da enxaqueca. Esta associação com a frequência da enxaqueca aumenta a possibilidade de que os achados de ressonância magnética possam refletir insultos cerebrais cumulativos devido a crises repetidas. Caso esta interpretação seja correta, a enxaqueca poderá causar um dano cerebral progressivo.<sup>(28)</sup>

Portanto, as medicações profiláticas têm um papel teórico importante em evitar o processo de sensibilização central. Neste sentido vale ressaltar que temos uma pequena porcentagem de pacientes que se utilizam do tratamento medicamentoso profilático. Num estudo que envolveu mais de 162.000 pacientes, apenas 13% daqueles que poderiam se beneficiar de uma terapia profilática faziam uso deste tratamento.<sup>(29)</sup>

O uso abusivo de medicações é outro fator de risco muito discutido na literatura como causa da cronificação da enxaqueca.<sup>(5,6,29-32)</sup> Porém existe ainda um impasse se o uso excessivo de medicações seria um fator causador ou uma consequência do aumento da frequência das crises.<sup>(33)</sup>

Do ponto de vista farmacológico não é claro se episódios repetitivos de curtas abstinências diárias ou um efeito pró-nociceptivo dos analgésicos é o responsável pela cefaleia induzida por analgésicos. Foi provado que o fenômeno da tolerância à analgesia ao opioide pode induzir a dor paradoxal, portanto muitos pacientes portadores de cefaleia frequente poderiam apresentar um efeito analgésico diminuído e exibir um aumento no consumo de analgésicos.<sup>(34)</sup>

Uma prevalência significativamente maior de transtorno depressivo maior, transtorno do pânico, fobia social e uso de outras substâncias foram encontrados em pacientes com história de cefaleia crônica por uso abusivo de medicação.<sup>(35)</sup>

A disfunção da substância cinzenta periaquedutal, que é o centro de um sistema antinoceptivo central, pode explicar porque o uso frequente de analgésico pode resultar na cefaleia por uso excessivo de medicação em enxaquecosos.<sup>(36)</sup>

O excesso de peso é outro fator de risco modificável atribuído à transformação da enxaqueca episódica em crônica. Vale ressaltar que o mesmo não ocorreu na cefaleia tensional crônica.<sup>(37)</sup>

Winter et al., num estudo que englobou 63.467 participantes do sexo feminino com idade igual ou superior a 45 anos, das quais 12.613 (19,9%) relataram história de enxaqueca, encontraram que o índice de massa corpórea (IMC) não estava relacionado com a ocorrência da enxaqueca, porém havia uma associação entre o IMC e a sua frequência.<sup>(38)</sup>

Muitos dos mediadores inflamatórios que estão presentes nos pacientes obesos são importantes na fisiopatologia da enxaqueca, incluindo interleucinas e o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina, assim como ambas as entidades são estados pró-trombóticos.<sup>(39)</sup>

A disfunção hipotalâmica no circuito da orexinas e da serotonina parece ser um fator de risco para as duas condições.<sup>(39,40)</sup>

A adiponectina e a leptina são duas adipocitocinas que têm um papel central e periférico na regulação da alimentação e também estão alteradas na enxaqueca.<sup>(40-43)</sup>

Apesar disso pouco se sabe sobre a influência do controle do peso como tratamento preventivo na melhora da enxaqueca.

Bigal et al.<sup>(44)</sup> não conseguiram confirmar em um estudo que os enxaquecosos obesos eram mais refratários ao tratamento preventivo que os não obesos.

O estresse é um fator de piora ligado a várias entidades nosológicas e pode estar relacionado à transformação da enxaqueca episódica em crônica.<sup>(45-47)</sup>

Um estudo onde participaram 5.766 indivíduos de uma amostra populacional, aqueles com idade inferior a 50 anos com pelo menos uma crise de migrânea ao mês apresentavam mais eventos estressantes.<sup>(48)</sup>

D'Amico et al.<sup>(49)</sup> estudaram o estresse como fator transformador na cronificação de uma cefaleia episódica, avaliando 267 pacientes italianos com cefaleia crônica e destes, 44,8% relacionaram um evento estressante com o processo de transformação.

Vários estudos sugerem que existe uma correlação entre os eventos estressantes da vida e a ocorrência de cefaleia, que ocorreria principalmente em jovens e poderia ser evidente apenas em grandes amostras.<sup>(50)</sup>

Houle e Nash<sup>(51)</sup> descreveram os possíveis mecanismos pelos quais o estresse influenciaria a cefaleia. A exposição ao estresse influenciaria na iniciação do ataque agudo de cefaleia. O medo associado ao estresse levaria

a uma inabilidade de controlar a dor, levando a um uso excessivo de medicações, o que pioraria a cefaleia e poderia influenciar em outras comorbidades relacionados à cronificação, como distúrbios do sono, obesidade e psicopatias.

O estresse que inicialmente poderia ter um efeito analgésico, em longo prazo levaria a uma sensibilização central, exaurindo o sistema de controle central da dor.<sup>(51,52)</sup>

A experiência da cefaleia levaria a um aumento do estresse, não apenas pela dor em si, mas também pelas limitações e perdas associadas, como atividades recreativas e profissionais.<sup>(53)</sup>

As comorbidades psiquiátricas também têm sido implicadas como um potencial fator de risco para a cronificação da enxaqueca. Dentre estas, a depressão e a ansiedade, fisiopatologicamente explicadas pela disfunção do sistema serotoninérgico, uso excessivo de medicações e fatores psicológicos, estando associados com um prognóstico de tratamento pior.<sup>(54)</sup>

A associação entre a enxaqueca e doenças psiquiátricas tem sido observada tanto em estudos clínicos quanto populacionais.<sup>(55)</sup> A prevalência de doenças psiquiátricas é maior em pacientes com CCD do que outras formas de cefaleia, ocorrendo de 64% a 66,1% até 90%. A maioria destas psicopatias foram ansiedade e transtorno de humor.<sup>(56)</sup>

Os transtornos de ansiedade ocorrem duas vezes mais frequentemente em pacientes com enxaqueca.<sup>(57)</sup> Dentre os transtornos mais relacionados temos o transtorno do pânico, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno obsessivo compulsivo e fobias e são mais prevalentes nos casos de enxaqueca crônica.<sup>(54)</sup>

Karakurum et al.<sup>(58)</sup> estudaram a depressão, ansiedade e transtornos de personalidade como fatores de risco para a enxaqueca crônica. Verificaram que 74% dos pacientes com enxaqueca crônica e 26% dos pacientes com a forma episódica tinham depressão e 80% dos pacientes com enxaqueca crônica e 36% dos pacientes com a forma episódica tinham ansiedade. Traços de personalidade como histeria, hipocondria, psicastenia, depressão e fobia social estavam associados a enxaqueca crônica.

Uma possível explicação para a comorbidade entre a enxaqueca e os transtornos de ansiedade relaciona-se à disfunção comum do sistema serotoninérgico. Níveis diminuídos da serotonina plasmática entre as crises de enxaqueca e o aumento da serotonina durante as crises foram observados com relativa consistência.<sup>(58,59)</sup>

Os distúrbios do sono são outro fator de risco que está associado ao aumento da frequência e intensidade das crises,<sup>(47)</sup> sendo que estão mais presentes nas cefaleias crônicas do que as episódicas, sendo um fator de pior prognóstico pelo menos nas cefaleias tensionais.<sup>(60)</sup>

Pacientes com cefaleias crônicas apresentam várias queixas de distúrbios do sono. A prevalência de insônia, sonolência excessiva diurna e roncos associados a apneia do sono foi significativamente maior em pacientes com cefaleia crônica do que em cefaleias episódicas, sendo que a insônia foi um fator de risco independente para cronificação da cefaleia. Pacientes com cefaleia crônica também relataram uso maior de drogas hipnóticas do que pacientes com cefaleia episódica.<sup>(61)</sup>

Os traumas de crânio e pescoço também têm sido associados com uma maior frequência de cefaleia. Couch et al.,<sup>(62)</sup> através de estudo populacional, verificaram que o número de episódios de trauma, e não a sua gravidade, estavam associados a maior risco para cronificação da cefaleia e, portanto, que os clínicos que atendiam pacientes com CCD deveriam estar atentos a este antecedente.

Deste modo, como já foi referido anteriormente, o estudo de novos fatores de risco para cronificação da enxaqueca são de suma importância para prevenirmos sua ocorrência que, por sua vez, diminui ainda mais a qualidade de vida dos pacientes que, mesmo na forma episódica, já ocupa lugar entre as vinte doenças mais incapacitantes, segundo a Organização Mundial de Saúde.

## REFERÊNCIAS

1. Rasmussen BK. Epidemiology of headaches. *Cephalalgia*. 1995; 15(1):45-68.
2. Pascual J, Colas R, Castillo J. Epidemiology of chronic daily headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2001; 5(6):529-36.
3. Sher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Chronic daily headache, including transformed migraine, chronic tension-type headache, and medication overuse. In Wolff's Headache and Other Head Pain, edn 8. Edited by Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW. New York: Oxford University Press; 2008:315-377.
4. Midgette LA, Scher AI. The epidemiology of chronic daily headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2009; 3(1):59-63.
5. Lipton RB, Bigal ME. Migraine: Epidemiology, impact, and risk factors for progression. *Headache*. 2005;45(suppl 1):S3-S13.
6. Bigal ME, Lipton RB. Modifiable risk factor for migraine progression (or for chronic daily headaches) - clinical lessons. *Headache*. 2006; 46(suppl 3): S144-S146.
7. Bigal ME, Lipton RB. Clinical course in migraine - Conceptualizing migraine transformation. *Neurology*. 2008;71(11):848-55.

8. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *Cephalalgia*. 1988;8(suppl 7): 1-98.
9. The International Classification of Headache Disorders: 2nd Edition. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. *Cephalalgia*. 2004;24 (suppl 1): 9-160.
10. Headache Classification Committee, 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, Silberstein SD, Steiner TJ. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia*. 2006; 26(6):742-6. Comment in: *Cephalalgia*. 2007;27(5): 469; author reply 469-70.
11. Silberstein SD, Lipton RB, Sliwinski M. Classification of daily and near-daily headaches: field trial of revised IHS criteria. *Neurology*. 1996;47(4):871-5. Comment in: *Neurology*. 1997;49(2):638-9.
12. Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain*. 2003;106(1-2):81-9.
13. Katsarava Z, Schneeweiss S, Kurth T, Kroener U, Fritsche G, Eikermann A, et al. Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine. *Neurology*. 2004; 62(5):788-90.
14. Scher AI, Stewart WF, Liberman J, Lipton RB. Prevalence of frequent headache in a population sample. *Headache*. 1998; 38(7):497-506. Comment in: *Headache*. 1999;39(1):58.
15. De Simone R, Ranieri A, Fiorillo C, Bilo L, Bonavita V. Is idiopathic intracranial hypertension without papilledema a risk factor for migraine progression? *Neurol Sci*. 2010; 31(4):411-5.
16. Moschiano F, D'Amico D, Schieroni F, Bussone G. Neurobiology of chronic migraine. *Neurol Sci*. 2003; 24(Suppl 2):S94-6
17. Kitaj MB, Klink M. Pain thresholds in daily transformed migraine versus episodic migraine headache patients. *Headache*. 2005; 45(8):992-8.
18. Welch KMA, Goadsby PJ. Chronic daily headache. *Curr Opin Neurol*. 2002; 115(3):287-95.
19. Lovati C, D'Amico D, Rosa S, Suardelli M, Mailland E, Bertora P, et al. Allodynia in different forms of migraine. *Neurol Sci*. 2007;28(Suppl 2):S220-1.
20. Limmroth V, Biondi D, Pfeil J, Schwalen S. Topiramate in patients with episodic migraine: reducing the risk for chronic forms of headache. *Headache*. 2007;47(1):13-21.
21. Welch KMA, Nagesh V, Aurora SK, Gelman N. Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness? *Headache*. 2001;41(7):629-37.
22. Welch KMA. Contemporary concepts of migraine pathogenesis. *Neurology*. 2003; 61(8 Suppl 4):S2-8.
23. Haas DC, Kent PF, Friedman DI. Headache caused by a single lesion of multiple sclerosis in the periaqueductal area. *Headache*. 1993; 33(8):452-5.
24. Lipton RB, Silberstein SD. Why study the comorbidity of migraine? *Neurology*. 1994;44(10 Suppl 7):S4-5
25. D'Amico D, Leone M, Grazi L, Bussone G. When should "chronic migraine" patients be considered "refractory" to pharmacological prophylaxis? *Neurol Sci*. 2008;29(Suppl 1):S55-8.
26. Lipton RB, Bigal ME. Looking to the future: research designs for study of headache disease progression. *Headache*. 2008;48 (1):58-66.
27. Schmitz N, Admiraal-Behloul F, Arkink EB, Kruit MC, Schoonman GG, Ferrari MD, et al. Attack frequency and disease duration as indicators for brain damage in migraine. *Headache*. 2008; 48(7):1044-55.
28. Lipton RB, Pan J. Is migraine a progressive brain disease? *JAMA*. 2004;291(4):493-4. Comment in: *JAMA*. 2004; 291(4):427-34.
29. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF; AMPP Advisory Group. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007; 68(5):343-9.
30. Mathew NT, Stubits E, Nigam MP. Transformation of episodic migraine into daily headache: analysis of factors. *Headache*. 1982; 22(2):66-8.
31. Bigal ME, Lipton RB. Overuse of acute migraine medications and migraine chronification. *Curr Pain headache Rep*. 2009; 13(4):301-7.
32. Bigal ME, Sheftell FD, Rapoport AM, Tepper SJ, Lipton RB. Chronic daily headache: identification of factors associated with induction and transformation. *Headache*. 2002;42(7):575-81.
33. Tepper SJ. Analgesic overuse is a cause, not consequence, of chronic daily headache. *Headache*. 2002;42(6):543-54.
34. Cevoli S, Sancisi E, Pierangeli G, Grimaldi D, Zanigni S, Nico-demo M, et al. Chronic daily headache: risk factors and pathogenetic considerations. *Neurol Sci*. 2006;27(Suppl 2): S168-73.
35. 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.
36. Boes CJ, Black MD, Dodick DW. Pathophysiology and management of transformed migraine and medication overuse headache. *Semin Neurol*. 2006;26(2):232-41.
37. Bigal ME, Lipton RB. Obesity is a risk factor for transformed migraine but not chronic tension-type headache. *Neurology*. 2006;67(2):252-7.
38. Winter AC, Berger K, Buring JE, Kurth T. Body mass index, migraine, migraine frequency and migraine features in women. *Cephalalgia*. 2008;29(2):269-78.
39. Bigal ME, Lipton RB. Putative mechanisms of the relationship between obesity and migraine progression. *Curr Pain Headache Rep*. 2008;12(3):207-12.
40. Peterlin BL, Rapoport AM, Kurth T. Migraine and obesity: epidemiology, mechanisms, and implications. *Headache*. 2010; 50(4):631-48. Comment in: *Headache*. 2010; 50(4):649.
41. Peterlin BL, Alexander G, Tabby D, Reichenberger E. Oligomerization state-dependent elevations of adiponectin in chronic daily headache. *Neurology*. 2008;70(20):1905-11.
42. Berilgen MS, Bulut S, Gonen M, Tekatas A, Dag E, Mungen B. Comparison of the effects of amitriptyline and flunarizine on weight gain and serum leptin, C peptide and insulin levels when

- used as migraine preventive treatment. *Cephalalgia*. 2005; 25(11):1048-53.
43. Guldiken B, Guldiken S, Demir M, Turgut N, Tugrul A. Low leptin levels in migraine: A case control study. *Headache*. 2008; 48(7):1103-7.
44. Bigal ME, Gironde M, Tepper SJ, Feleppa M, Rapoport AM, Sheffell FD, et al. Headache prevention outcome and body mass index. *Cephalalgia*. 2005;26(4):445-50.
45. Penzien DB, Rains JC, Lipton RB. Introduction to the special series on the chronification of headache: Mechanisms, risk factors, and behavioral strategies aimed at primary and secondary prevention of chronic headache. *Headache*. 2008; 48:5-6.
46. Bigal ME, Lipton RB. Concepts and mechanisms of migraine chronification. *Headache*. 2008;48(1):7-15.
47. Scher A, Midgette L, Lipton R. Risk factors for headache chronification. *Headache*. 2008;48(1):16-25.
48. Passchier J, Schouten J, van der Donk J, van Romunde LK. The association of frequent headaches with personality and life events. *Headache*. 1991;31(2):116-21.
49. D'Amico D, Libro G, Prudenzeno MP, et al. Stress and chronic headache. *J Headache Pain*. 2000; 1(Suppl):S49-S52.
50. Reynolds DJ, Hovanitz CA. Life event stresses and headache frequency revisited. *Headache*. 2000;40(2):111-8.
51. Houle T, Nash JM. Stress and headache chronification. *Headache*. 2008;48(1):40-4.
52. Fanciullacci M, De Cesaris F. Preventing chronicity of migraine. *J Headache Pain*. 2005; 6(4):331-3.
53. Nash JM, Thebarg RW. Understanding psychological stress, its biological processes, and impact on primary headache. *Headache*. 2006;46(9):1377-86.
54. Smitherman TA, Rains JC, Penzien DB. Psychiatric comorbidities and migraine chronification. *Curr Pain Headache Rep*. 2009; 13(4):326-31.
55. Wang SJ, Juang KD. Psychiatric comorbidity of chronic daily headache: impact, treatment, outcome, and future studies. *Curr Pain Headache Rep*. 2002;6(6):505-10.
56. Guidetti V, Galli F. Psychiatric comorbidity of chronic daily headache: pathophysiology, etiology, and diagnosis. *Curr Pain Headache Rep*. 2002;6(6):492-7.
57. Breslau N. Psychiatric comorbidity in migraine. *Cephalalgia*. 1998;18(Suppl 22):56-8; discussion 58-61.
58. Karakurum B, Soylu O, Karatas M, Giray S, Tan M, Arlier Z, et al. Personality, depression, and anxiety as risk factors for chronic migraine. *Intern J Neuroscience*. 2004;114(11):1391-9.
59. Ferrari MD, Saxena PR. On serotonin and migraine: a clinical and pharmacological review. *Cephalalgia*. 1993;13(3):151-65.
60. Rains JC. Chronic headache and potentially modifiable risk factors: screening and behavioral management of sleep disorders. *Headache*. 2008;48(1):32-9.
61. Sancisi E, Cevoli S, Vignatelli L, Nicodemo M, Pierangeli G, Zanigni S, et al. Increased prevalence of sleep disorders in chronic headache: a case-control study. *Headache*. 2010;50(9):1464-72.
62. Couch JR, Lipton RB, Stewart WF, Scher AI. Head or neck injury increases the risk of chronic daily headache: a population-based study. *Neurology*. 2007;69(11):1169-77.

Correspondência

**Mario Fernando Prieto Peres**  
 R Joaquim Eugenio de Lima, 881 cj 708  
 01403-001 – São Paulo, SP

Submetido: 15/09/2012  
 Aceito: 05/11/2012