

CASO CLÍNICO/CASE REPORT

Cefaleia Crônica na Adolescência: Há Lugar para o Uso Excessivo de Medicamentos?**Chronic Headache in Adolescence: Is there a Place for Medication Overuse?**Duarte AI^{1,*}; Carvalho AR²; Palavra F³1-<https://orcid.org/0000-0002-7033-8141> / Centro de Desenvolvimento da Criança – Neuropediatria / Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.2-<https://orcid.org/0000-0003-2401-8339> / Centro de Desenvolvimento da Criança – Neuropediatria / Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.3-<https://orcid.org/0000-0002-2165-130X> / Centro de Desenvolvimento da Criança – Neuropediatria / Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal; Instituto de Investigação Clínica e Biomédica de Coimbra (ICBR), Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra.**Resumo**

A cefaleia por uso excessivo de medicamentos é uma entidade heterogénea, relativamente comum em idade pediátrica, mas sub-diagnosticada. O diagnóstico baseia-se no reconhecimento da utilização excessiva de fármacos para tratamento agudo da cefaleia, que propiciam o aumento da frequência e intensidade da dor, induzindo a progressão para a cronicidade. A fisiopatologia e, conseqüentemente, a relação causal entre a cefaleia e o consumo excessivo de determinadas classes de fármacos não estão totalmente esclarecidas. Apresenta-se o caso de uma adolescente de 13 anos referenciada à consulta por um quadro clínico compatível com uma cefaleia tipo tensão crônica. Após caracterização adequada das crises e da sua relação com a toma frequente de analgésicos simples, identificou-se uma cefaleia por uso excessivo de medicamentos. A abordagem terapêutica baseou-se na educação e aconselhamento, descontinuação do fármaco analgésico e instituição de profilaxia adequada. Discute-se a clínica, a relação da cefaleia com a utilização excessiva de analgésicos e a orientação terapêutica em idade pediátrica.

Abstract

Medication-overuse headache is a heterogeneous entity, relatively common in pediatric age, but underdiagnosed. Its diagnosis is based on the recognition of medication overuse for acute headache treatment, which increases the frequency and intensity of pain and induces the progression of headache to chronicity. Its pathophysiology and, consequently, the causal relationship between headache and medication overuse of certain drug classes are not fully understood. We report the case of a 13-year-old female referred to Neuropediatrics evaluation for a clinical condition compatible with chronic tension-type headache. After adequate characterization of the headache profile and of its relationship with the frequent use of simple analgesics, a medication-overuse headache was identified. The therapeutic approach was based primarily on education and counselling, discontinuation of the abused drug and institution of adequate prophylaxis. We discuss the clinical presentation, the relationship between headache and the excessive use of analgesics and the therapeutic approach at paediatric age.

Informações/Informations:

Caso Clínico, publicado em Sinapse, Volume 20, Número 1, janeiro-março 2020. Versão eletrónica em www.sinapse.pt Case Report, published in Sinapse, Volume 20, Number 1, january-march 2020. Electronic version in www.sinapse.pt © Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Adolescente;
Transtornos da Cefaleia Secundários.

Keywords:

Adolescent;
Headache Disorders,
Secondary.

***Autor Correspondente / Corresponding Author:**

Ana Isabel Duarte
Avenida Afonso Romão
Alto da Baleia
3000-602 Coimbra, Portugal
ana_isad21@hotmail.com

Recebido / Received: 2019-11-23

Aceite / Accepted: 2020-01-22

Publicado / Published: 2020-06-30

DOI: 10.46531/sinapse/
CC/190033/2020

Introdução

A cefaleia em idade pediátrica é uma causa frequente de referenciação a consulta médica,¹ bem como de recurso ao Serviço de Urgência.² Nesta faixa etária, o prognóstico da cefaleia primária é geralmente favorável, mas a recorrência das queixas e potencial evolução para a cronicidade podem levar a que uma entidade dita benigna tenha um impacto muito negativo no quotidiano das crianças e das famílias, contribuindo para o absentismo escolar, para a criação de um estigma social e interferindo nas relações sociais e familiares.^{2,3}

Os analgésicos são utilizados de forma usual no tratamento agudo da cefaleia, embora seja reconhecido que a sua utilização excessiva pode promover a progressão da cefaleia, em termos de frequência, intensidade e duração das crises.⁴ A utilização de analgésicos simples em grande quantidade reflete a sua fácil acessibilidade e o baixo custo, sendo esta uma questão importante, em termos de saúde pública.^{5,6} A cefaleia por uso excessivo de medicação (CUEM) é hoje reconhecida como uma entidade específica na classificação internacional de cefaleias.^{7,8} Segundo a Classificação Internacional de Cefaleias – Terceira Edição (ICHD-3), que classifica esta entidade no ponto 8.2, a CUEM define-se como uma cefaleia crónica que surge como consequência do uso regular de fármacos para o tratamento agudo e/ou sintomático da própria cefaleia.⁸ Os critérios de diagnóstico implicam que a cefaleia ocorra em ≥ 15 dias por mês num doente com história prévia de cefaleia primária, que haja uso regular de um ou mais fármacos nos últimos 3 meses e inexistência de outro diagnóstico que possa explicar os sintomas do doente. Dependendo do fármaco, o número de dias de utilização para se considerar uma CUEM difere. Para opióides, ergotamina, triptanos e analgésicos combinados considera-se o diagnóstico se a sua utilização for ≥ 10 dias por mês; no caso de analgésicos não opióides (paracetamol, anti-inflamatórios não esteróides), se a sua utilização for ≥ 15 dias por mês.^{8,9} Na versão prévia da classificação, seria necessário documentar uma melhoria das queixas de cefaleia após suspensão do fármaco em abuso, para concretização do diagnóstico (o que o tornava eminentemente retrospectivo). Todavia, a revisão mais recente da classificação deixou de considerar esse critério como obrigatório.^{7,10}

Nem sempre é fácil reconhecer a relação entre a utilização excessiva de medicamentos e a cefaleia,¹¹ sobretudo porque a história é muitas vezes omitida pelos doentes, seja por desconhecimento da possível causalidade,

seja por culpabilidade ou comportamento de negação (semelhante a outros tipos de adição).¹² Para além deste fator, uma relação temporal entre a utilização excessiva de medicamentos e o agravamento do padrão da cefaleia pode não ser simples de reconhecer,¹³ particularmente em idade pediátrica.

Apresentamos um caso ilustrativo desta patologia, envolvendo uma adolescente com cefaleia crónica diária e utilização excessiva de analgésicos.

Caso Clínico

Apresenta-se o caso de uma adolescente de 13 anos, referenciada à Consulta de Neurologia Pediátrica pelo seu Médico Assistente, por queixas de cefaleias recorrentes. Não apresentava antecedentes patológicos de relevo e a família não referia qualquer preocupação relacionada com o seu desenvolvimento psicomotor. Não havia também antecedentes familiares de cefaleia ou outra patologia relevante.

Na consulta, esta adolescente referia queixas de uma cefaleia “quase diária”, com mais de 6 meses de evolução, com uma localização holocraniana, sem que se tivesse identificado um claro factor precipitante. Caracterizava a dor como um “peso”, sem haver pulsatilidade associada, com agravamento ao longo do dia e claro predomínio vespertino. A dor era acompanhada de fotofobia, mas sem fonofobia, sem náuseas ou vômitos e sem qualquer sinal de carácter focal concomitante. Não apresentava despertares noturnos motivados pela cefaleia. A dor cedia ao tratamento com ibuprofeno 400 mg (7,5 mg/kg/dose), apesar de referir uma curta duração do alívio induzido pelo fármaco. Ao exame neurológico, não se identificou qualquer défice motor ou sensitivo de carácter focal ou qualquer alteração relevante para o contexto clínico (realça-se a normalidade do exame do fundo ocular). Perante o quadro apresentado na primeira avaliação, foi colocada a hipótese de cefaleia tipo tensão crónica, tendo sido entregue um diário para registo e caracterização das cefaleias, mantendo analgesia simples em SOS.

Quatro meses depois, foi reavaliada em consulta. O diário de crises mostrava manter uma cefaleia de intensidade moderada, com recurso diário a medicação analgésica (ibuprofeno) (**Fig. 1**). Perante esta situação, o diagnóstico passou a incluir o de cefaleia por uso excessivo de fármaco anti-inflamatório não esteróide (8.2.3.2, na ICHD-3) e foi suspensa a toma de Ibuprofeno, foram efetuados ensinamentos sobre a CUEM, iniciou-se um

CHUC
DIÁRIO DE REGISTO DE CEFALÉIAS

Nome: _____ Ano: _____

Classifica as tuas Cefaleias (dores de cabeça) de acordo com a seguinte legenda:

0 Dor Leve - não interfere nas atividades 3 Dor Forte - impede as atividades
1 Dor Moderada - interfere, mas não impede as atividades X Se necessitares de tomar algum analgésico em SOS

A acrescentar Horário - M (manhã), T (tarde) ou N (noite/madrugada)

Class.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Class.	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Horário	13h	12h																													

Observações: _____

Figura 1. Diário de cefaleias.

tratamento profilático com amitriptilina 10 mg por dia, associando-se apenas o paracetamol em SOS, para queixas de cefaleia mais intensa e incapacitante.

Três meses depois, referia uma resposta positiva ao tratamento. Apesar de manter dor durante mais do que 15 dias por mês, esta era caracterizada como sendo de menor intensidade e já não era diária. Para além disso, no mesmo período de tempo, teve apenas necessidade de recorrer ao tratamento analgésico simples em 7 dias distintos. Mantém-se ainda em seguimento na consulta de Neurologia Pediátrica.

Discussão

Estima-se que a CUEM afete cerca de 60 milhões de pessoas em todo o mundo, com custos estimados três vezes superiores aos da enxaqueca.¹³ Este impacto socioeconómico está essencialmente associado ao absentismo (laboral ou escolar), baixa produtividade, utilização frequente dos recursos de saúde e gastos com fármacos.^{5,13} A prevalência da CUEM varia entre estudos (0,5% - 7,2%), mas a maioria dos autores aponta para uma prevalência de 1% - 2% na população geral,^{5,14-16} atingindo os 11% - 70% em doentes com cefaleia crónica diária.¹⁵ Esta prevalência é significativamente superior no género feminino.^{15,16}

No que diz respeito à população pediátrica, existem poucos estudos epidemiológicos publicados.^{4,9} Estima-se que cerca de metade dos adolescentes americanos com enxa-

queca crónica (correspondendo a 1,75% da população adolescente) utilizem fármacos de forma excessiva.⁹ Por sua vez, um estudo conduzido em Taiwan reportou uma prevalência de 0,3% de CUEM na sua população adolescente,¹⁷ percentagem consistente com um estudo norueguês que reportou uma prevalência de 0,5% neste grupo etário.¹⁸ Este valor é consideravelmente superior em estudos realizados em centros terciários e em consulta especializada.^{4,9}

Qualquer fármaco para alívio sintomático pode estar relacionado com a CUEM, embora se saiba que alguns fármacos estão associados a sintomas mais frequentes e de instalação mais rápida.¹³ Uma revisão sistemática, que analisou 29 estudos, concluiu que o risco de CUEM era menor com os analgésicos simples, triptanos e ergotamina, comparativamente aos analgésicos combinados, opióides e barbitúricos.¹⁹ Este estudo foi concordante com o de Bigal *et al*, que reportou também que os anti-inflamatórios não esteróides (AINE) estão associados a um risco aumentado de evolução para cefaleia crónica em doentes com cefaleia frequente (> 10 dias/mês), mas podem ser protetores se o número crises/mês for reduzido.²⁰ O tipo de fármaco implicado na CUEM difere entre populações, cultura e sistema de saúde subjacente. O projeto designado por COMOESTAS,⁵ baseado num estudo multicêntrico, que incluiu 669 doentes com CUEM de 7 países diferentes, referenciados a centros terciários europeus e latino-americanos, concluiu que os analgésicos simples constituíam fármacos de abuso

em 46,9% da população, em 15,4% dos casos de utilização diária. Esta utilização era significativamente superior na Europa (54,3%, $p < 0,001$) comparativamente à América Latina (AL) (33,3%), onde dominava a ergotamina (72,2% vs 3,7% na Europa, $p < 0,01$). No que diz respeito aos triptanos, estes estavam associados a 31% dos casos na Europa versus 6% dos casos na AL ($p < 0,001$). Os analgésicos combinados apresentavam uma distribuição mais equitativa, 24% na Europa versus 29% na AL. Apenas uma pequena percentagem apresentava uma utilização excessiva de opióides (1,5%).⁵ Estas diferenças encontradas refletem essencialmente a política de prescrição/venda livre destes fármacos em cada país, assim como a comparticipação dos mesmos. Em idade pediátrica, os fármacos associados à CUEM são essencialmente analgésicos simples, sobretudo o paracetamol e o ibuprofeno,²¹ verificando-se uma tendência crescente para a auto-medicação na adolescência.²² No caso específico desta doente, verificamos que o fármaco implicado foi um AINE, o que é efetivamente coincidente com o que se encontra descrito no panorama europeu. O ibuprofeno, passível de venda livre no nosso país, tem vindo a ser utilizado de forma rotineira e excessiva, mesmo noutros contextos clínicos. De notar que, na primeira consulta, não tinha ficado clara qualquer utilização excessiva do fármaco, por parte da adolescente em causa. É muito frequente que este tipo de consumos se refiram como “normais”, não sendo transmitidos aos clínicos. O registo de cefaleias funciona aqui como um importante instrumento de documentação diagnóstica e, mais ainda, de potencial utilização pedagógica, no futuro.

Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na CUEM não estão esclarecidos.^{7,23} Pensa-se que vários fatores poderão estar implicados: predisposição genética, mecanismos de sensibilização central e fatores bio-comportamentais.¹³ Relativamente à predisposição genética, uma revisão sistemática reportou 50 polimorfismos em 33 genes associados a maior susceptibilidade para a CUEM.²⁴ Estes genes estão associados a mecanismos de transmissão serotoninérgica e dopaminérgica, stress oxidativo, vias metabólicas e associadas ao CGRP (*calcitonin gene-related peptide*).^{13,24} Por sua vez, os mecanismos de sensibilização central assumem um papel preponderante.¹³ Alguns autores referem que a exposição repetida a determinado fármaco pode contribuir para uma sub-regulação dos receptores de serotonina e induzir modificações em vias inibitórias centrais.¹³ Estudos imagiológicos de doentes com CUEM concluíram que esta está associada a uma atipia estrutural, funcional e metabólica de

áreas do cérebro responsáveis pela dor, identificando alterações subjacentes a outros comportamentos aditivos (sistema dopaminérgico mesocorticolímbico).²⁵ As alterações associadas às áreas de processamento da dor tendem a normalizar após a descontinuação do fármaco e implementação de um tratamento eficaz, sugerindo que são secundárias à CUEM. No entanto, a função e estrutura das áreas comuns a outros comportamentos aditivos mantêm-se alteradas após a suspensão do fármaco, o que reflete uma predisposição individual para o abuso de substâncias.^{13,25} Outros fatores bio-comportamentais associados incluem a existência de ansiedade (nomeadamente ansiedade antecipatória), depressão e abuso de substâncias psicoativas.⁴ Apesar de nenhuma destas situações ter sido claramente identificada nesta adolescente, devem ser lembradas na abordagem destes casos, sobretudo nesta faixa etária.

A prevenção primária e o esclarecimento do doente (e respectiva família) é a base para a abordagem desta patologia.¹³ A maioria dos estudos reportou uma melhoria nos sintomas após suspensão ou descontinuação do fármaco, embora se saiba que o sucesso desta intervenção depende da coexistência de outras co-morbilidades.¹¹ A suspensão imediata mostrou ser uma estratégia mais eficaz que a descontinuação progressiva; todavia esta eficácia está obviamente relacionada com o tempo prévio de utilização excessiva e com o fármaco em questão.¹¹ Associar uma terapêutica profilática pode ter um importante impacto na melhoria dos sintomas,¹³ embora não seja totalmente claro quando deva ser iniciada.¹¹ No caso relatado, a estratégia utilizada foi a suspensão do analgésico em abuso, a substituição por outro analgésico simples apenas quando a cefaleia era incapacitante (exercendo aqui alguma educação para a saúde) e o início de um antidepressivo tricíclico em dose baixa como terapêutica profilática. Esta estratégia traduziu-se numa melhoria do padrão e frequência das queixas da doente, que passou a apresentar alguns dias livres de dor, assim como uma redução genérica da respetiva intensidade.

O diagnóstico desta entidade é exclusivamente clínico, de acordo com os critérios estabelecidos, pelo que uma anamnese cuidada, um registo de crises e o reconhecimento de factores de risco para potencial utilização excessiva de fármacos são cruciais para que se possa realizar. Isto implica o estabelecimento de uma relação de confiança e de disponibilidade para com o adolescente, na qual assentará a intervenção terapêutica futura. O reconhecimento da CUEM por pediatras e clínicos gerais, assim como o envolvimento dos mesmos em programas educacionais dirigidos

a esta população específica, poderão ser factores importantes para uma mudança de paradigma na prescrição e utilização de fármacos analgésicos. Naturalmente, outros estudos serão necessários para fundamentar as estratégias terapêuticas mais eficazes, em particular nas crianças e adolescentes. Ainda assim, o reconhecimento desta entidade clínica será sempre a base para que se possa melhorar, efectivamente, a qualidade de vida das crianças e das respetivas famílias. ■

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

- Abu-Arafeh I, Razak S, Sivaraman B, Graham C. Prevalence of headache and migraine in children and adolescents: a systematic review of population-based studies. *Dev Med Child Neurol.* 2010; 52:1088. doi: 10.1111/j.1469-8749.2010.03793.x.
- Rauci U, Della VN, Ossella C, Paolino MC, Villa MP, Reale A, et al. Management of childhood headache in the emergency department. review of the literature. *Front Neurol.* 2019;23:10-886. doi: 10.3389/fneur.2019.00886.
- Tarannum ML, Kathleen RM, Jianping H, Khoromi S, Knight E, Nelson KB. Headache in a national sample of American children: prevalence and comorbidity. *J Child Neurol.* 2009;24:536-43. doi: 10.1177/0883073808327831.
- Chiappedi M, Balottin U. Medication overuse headache in children and adolescents. *Curr Pain Headache Rep.* 2014;18:404. doi: 10.1007/s11916-014-0404-9.
- Find NL, Terlizzi R, Munksgaard SB, Bendtsen L, Tassorelli C, Nappi G, et al. Medication overuse headache in Europe and Latin America: general demographic and clinical characteristics, referral pathways and national distribution of painkillers in a descriptive, multinational, multicenter study. *J Headache Pain.* 2015;17:20. doi: 10.1186/s10194-016-0612-2.
- Thorlund K, Sun-Edelstein C, Druyts E, Kanters S, Ebrahim S, Bhabri R, et al. Risk of medication overuse headache across classes of treatment for acute migraine. *J Headache Pain.* 2016;17:107. doi: 10.1186/s10194-016-0696-8.
- Vandenbussche N, Laterza D, Lisicki M, Lloyd J, Lupi C, Tischer H, et al. Medication-overuse headache: a widely recognized entity amidst ongoing debate. *J Headache Pain.* 2018;19:50. doi: 10.1186/s10194-018-0875-x.
- Monteiro JM, Barros JR, Esperança P, Fernandes G, Gil-Gouveia R, Luzeiro I, et al. Tradução Portuguesa da Classificação Internacional de Cefaleias – 3ª edição. *Sinapse.* 2018;18(2; Supl 2):S1-S165.
- Gelfand A, Goadsby P. Medication overuse in children and adolescents. *Curr Pain Headache Rep.* 2014;18: 428. doi: 10.1007/s11916-014-0428-1.
- 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;26:742-746. doi: 10.1111/j.1468-2982.2006.01172.x
- Chen PK, Wang SJ. Medication Overuse and Medication Overuse Headache: Risk factors, Comorbidities, Associated Burdens and Nonpharmacologic and Pharmacologic Treatment Approaches. *Curr Pain Headache Rep.* 2019;23:60. doi: 10.1007/s11916-019-0796-7.
- Sousa LD. Cefaleias por Abuso Medicamentoso – aspectos clínicos. *Sinapse.* 2002;2:22- 6.
- Diener HC, Dodick D, Evers S. Pathophysiology, prevention, and treatment of medication overuse headache. *Lancet Neurol.* 2019;18:891-902. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30146-2.
- Bahra A, Walsh M, Menon S, Goadsby PJ. Does Chronic Daily Headache Arise De Novo in Association With Regular Use of Analgesics? *Headache.* 2003;43:179-90. doi 10.1046/j.1526-4610.2003.03041.x
- Viana M, Icco R, Allena M, Sances G, Højland JR, Katsarava Z, et al. Clinical subtypes of medication overuse headache – findings of a large cohort. *Headache.* 2019;59:1481-91. doi: 10.1111/head.13641.
- Ferrari A, Baraldi C, Sterniei E. Medication overuse and chronic migraine: a critical review according to clinical pharmacology. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015;11:1127-44. doi: 10.1517/17425255.2015.1043265.
- Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, Juang KD. Chronic daily headache in adolescents: prevalence, impact and medication overuse. *Neurology.* 2006;66:193-7. doi: 10.1212/01.wnl.0000183555.54305.f0.
- Dyb G, Holmen TL, Zwart JA. Analgesic overuse among adolescents with headache: the Head-HUNT-Youth Study. *Neurology.* 2006;66:198-201. doi: 10.1212/01.wnl.0000193630.03650.19.
- 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;17:107. doi: 10.1186/s10194-016-0696-8.
- Bigal ME, Lipton RB. Excessive acute migraine medication use and migraine progression. *Neurology.* 2008;71:1821-8. doi: 10.1212/01.wnl.0000335946.53860.1d
- Piazza F, Chiappedi M, Maffioletti E, Galli F, Balottin U. Medication overuse headache in school-aged children: more common than expected? *Headache.* 2012;52:1506-10. doi: 10.1111/j.1526-4610.2012.02221.x.
- Chambers CT, Reid GJ, McGrath PJ, Finley GA. Self-administration of over-the-counter medication for pain among adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1997;151:449-55. doi: 10.1001/archpedi.1997.02170420019003.
- Diener HC, Holle D, Solbach K, Gaul C. Medication-overuse headache: risk factors, pathophysiology and management. *Nat Rev Neurol.* 2016;12:575-83. doi: 10.1038/nrneurol.2016.124.
- Cargnin S, Viana M, Sances G, Tassorelli C, Terrazzino S. A systematic review and critical appraisal of gene polymorphism association studies in medication overuse headache. *Cephalalgia.* 2018;38:1361-73. doi: 10.1177/0333102417728244.
- Schwedt TJ, Chong CD. Medication Overuse Headache: Pathophysiological Insights from Structural and Functional Brain MRI Research. *Headache Currents* 2017. *Headache.* 2017;57:1173-78. doi: 10.1111/head.13037.