

Ansiedade e Depressão em Pacientes Migranosos

Anxiety and Depression in Migraine Patients

Adolfo Vasconcelos de Albuquerque¹, Luciana Herdy Machado de Albuquerque², Pedro Ferreira Moreira Filho³

RESUMO

Objetivo. Determinar a prevalência de depressão maior e ansiedade generalizada em pacientes migranosos. Pretendemos, ainda, verificar se há diferenças significativas entre pacientes com migrânea com e sem aura e se há uma relação direta entre a coexistência de ansiedade e depressão e uma maior frequência da cefaléia. **Método.** Foram incluídos pacientes que preencheram os critérios da Sociedade Internacional de Cefaléia para migrânea, os critérios da DSM IV foram aplicados visando ao diagnóstico de ansiedade e depressão. **Resultados.** Foram avaliados 253 pacientes, sendo 46 com aura (18,18%) e 207 sem aura (81,82%). Depressão foi diagnosticada em 65 (25,7%) pacientes e ansiedade em 67 (26,5%), uma prevalência significativamente maior do que na população geral ($p < 0,001$). Os pacientes com migrânea com aura têm uma chance maior de ter depressão e ansiedade quando comparado aos pacientes sem aura (odds ratio 1,5 e 1,8 respectivamente). Os pacientes com ansiedade, depressão ou ansiedade associada à depressão têm uma maior frequência de cefaléia do que os pacientes sem comorbidades psiquiátricas (odds ratio 1,4, 1,9 e 2,0 respectivamente). **Conclusões.** Sugerimos que ansiedade e depressão devem ser sistematicamente pesquisadas em pacientes migranosos, já que a prevalência dessas comorbidades nesses pacientes é bem superior do que na população geral.

Unitermos. Transtornos de Enxaqueca, Depressão, Ansiedade.

Citação. Albuquerque AV, Albuquerque LHM, Moreira Filho PF. Ansiedade e Depressão em Pacientes Migranosos.

ABSTRACT

Objective. To determine the prevalence of major depression and generalized anxiety in migraine patients and attempt to determine if exists a direct relationship between these comorbidities and a greater frequency of cephalalgia. **Method.** It were Included patients that met the criteria of the International Society of Cephalalgia for migraines, the criteria of DSM IV were applied for the diagnosis of anxiety and depression. **Results.** 253 migraine patients were evaluated. Depression was diagnosed in 65 (25.7%) patients and anxiety in 67 (26.5%), a significantly greater prevalence than that of the general population ($p < 0.001$). Patients with anxiety, depression or anxiety associated with depression have a greater frequency of cephalalgia than patients without psychiatric comorbidities (odds ratio 1.4, 1.9 and 2.0 respectively). **Conclusions.** We concluded that anxiety and depression must be systematically researched in migraine patients since the prevalence of these comorbidities in these patients is far superior than that of the general population.

Keywords. Migraine Disorders, Depression, Anxiety.

Citation. Albuquerque AV, Albuquerque LHM, Moreira Filho PF. Anxiety and Depression in Migraine Patients.

Trabalho realizado no Departamento de Neurologia da Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói-RJ, Brasil.

1. Neurologista, Centro Médico Agnaldo Machado, Maceió-AL, Brasil.
2. Acadêmica de Psicologia, CESMAC, Maceió-AL, Brasil.
3. Doutor em Neurologia, Professor Adjunto 4 do Serviço de Neurologia da UFF, Chefe do Serviço de Investigação e Tratamento das Cefaléias do HUAP, UFF, Niterói-RJ, Brasil.

Endereço para correspondência:

Prof. Dr. Pedro Ferreira Moreira Filho
Departamento de Medicina Clínica,
Hospital Universitário Antonio Pedro,
Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense
Rua Marquês do Paraná - 24030, Niterói-RJ, Brasil.

Original

Recebido em: 24/05/11

Aceito em: 19/12/12

Conflito de interesses: não

INTRODUÇÃO

A migrânea é o segundo tipo mais comum de cefaléia primária (a primeira é a cefaléia do tipo tensional) e é uma das principais causas de consulta ao neurologista. Seu pico de incidência ocorre entre os 30 e os 50 anos e há claro predomínio no sexo feminino (2.9:1)^{1,2}. Uma pesquisa realizada nos Estados Unidos encontrou uma prevalência de migrânea em 6% dos homens e em 17,7% das mulheres em um ano³. Outros autores encontraram prevalências que variaram de 7,8 a 9,6 % em homens e 10,3 a 25,2% em mulheres^{4,5}.

Algumas doenças psiquiátricas, principalmente depressão maior e ansiedade generalizada, também são muito frequentes na população geral. Em uma pesquisa realizada na Suécia foi identificada uma incidência anual de depressão de 0,43% em homens e 0,76% em mulheres, até a idade de 70 anos a probabilidade cumulativa de um primeiro episódio depressivo foi de 27% para homens e de 45% para mulheres⁶. Em um estudo multicêntrico realizado em Brasília, São Paulo e Porto Alegre foram avaliados 6.470 indivíduos, transtornos ansiosos foram identificados em 17,6% dos casos⁷. Em outro estudo multicêntrico, dessa vez envolvendo seis países europeus (Bélgica, França, Alemanha, Itália e Holanda), foram avaliados 21.425 indivíduos e os transtornos ansiosos tiveram prevalência de 13,6% ao longo da vida⁸.

Há, portanto, características epidemiológicas em comum entre migrânea, ansiedade generalizada e depressão maior. São doenças muito prevalentes na população geral, atingem mais as mulheres e, frequentemente, estão associadas. Estudos prévios indicam que há correlação entre pacientes migranosos e comorbidades psiquiátricas⁹⁻¹³. Há, principalmente, evidências de uma associação não casual entre migrânea, depressão maior e distúrbios de ansiedade¹⁴⁻¹⁶. Alguns autores indicam que essa correlação é ainda mais forte em pacientes com migrânea com aura¹⁷.

A literatura é uníssona, no entanto, em afirmar que o mecanismo básico que explica essa correlação é pobremente conhecido^{14,17}. Há evidências de que distúrbios de neurotransmissores podem estar implicados. Alterações nas monoaminas (serotonina e dopamina) e de peptídeos neurotransmissores (endorfina e encefalinas) estão envolvidos na patogênese tanto dos distúrbios

do humor quanto na migrânea. Endorfinas e encefalinas estão envolvidas tanto no controle do humor quanto no controle da dor. A serotonina (5-HT) também está particularmente implicada nas desordens do humor, distúrbios de ansiedade, problemas do sono, na cefaléia do tipo tensional, entre outras doenças. Há fortes evidências do envolvimento da serotonina (5-HT) na migrânea, já que os triptanos (agonistas 5-HT 1) são efetivos no tratamento da crise migranosa. Estão se acumulando dados que suportam o papel da dopamina na migrânea. Os pró-dromos da migrânea se caracterizam por sintomas dopaminérgicos (náuseas, vômitos e mudanças de humor) e pacientes migranosos têm um aumento da densidade dos receptores de dopamina nos linfócitos periféricos comparados com os controles^{10,18}. Apesar dessas teorias e hipóteses, fica muito claro que existem, ainda, muitas dúvidas e muitas lacunas a serem preenchidas no estudo fisiopatológico da correlação entre a migrânea e as comorbidades psiquiátricas.

Nosso objetivo, nesse estudo, foi verificar a prevalência de ansiedade generalizada e depressão maior em pacientes com migrânea e tentar estabelecer uma correlação direta entre a coexistência dessas comorbidades psiquiátricas e uma maior frequência de crises migranosas. Buscamos, ainda, verificar se há diferença estatisticamente significativa entre a prevalência de depressão maior e ansiedade generalizada entre os pacientes migranosos com e sem aura.

MÉTODO

Estudo de prevalência (estudo transversal). Os pacientes foram provenientes da clínica privada de um dos autores e autorizaram a utilização dos dados clínicos na pesquisa.

Foram incluídos apenas pacientes atendidos com queixa principal de “dor de cabeça” que preencheram os critérios da Sociedade Internacional de Cefaléia para o diagnóstico de migrânea com ou sem aura¹⁹. Foram aplicados os critérios da DSM IV para avaliar a coexistência de ansiedade generalizada e depressão maior²⁰.

Foram prontamente excluídos pacientes cuja queixa principal não era “dor de cabeça”, que já estivessem em tratamento profilático para migrânea ou em uso de medicamentos para depressão e/ou ansiedade, sendo ex-

cluídos também pacientes com associação de migrânea com outros tipos de cefaléia. Foi pesquisada a existência de uso abusivo de medicamentos, sendo excluídos os pacientes em que havia relato de modificação do padrão ou da frequência das crises após a instalação do uso excessivo de qualquer medicação sintomática.

Amostra

Foram incluídos 253 pacientes avaliados entre janeiro de 2007 e junho de 2009. Migrânea com aura foi identificada em 46 pacientes (18,18%) e migrânea sem aura em 207 (81,82%). Dos 253 pacientes incluídos na pesquisa, 40 eram do sexo masculino (15,81%) e 213 do sexo feminino (84,19%). Nos pacientes com migrânea com aura, 12 eram homens (26,09%) e 34 mulheres (73,91%), já entre os pacientes sem aura, 28 eram homens (13,53%) e 179 mulheres (86,47%). Depressão maior foi diagnosticada em 65 pacientes (25,7%), ansiedade generalizada em 67 (26,5%) e ansiedade associada com depressão em 46 pacientes (18,18%).

A idade dos pacientes variou entre 10 e 66 anos (com média de 32,62 anos). O tempo de evolução da migrânea variou de 6 meses a 50 anos (média de 152,58 meses).

Tivemos o cuidado de excluir da amostra os pacientes já em tratamento profilático para migrânea ou em tratamento para depressão e/ou ansiedade, assim como pacientes com outros tipos de cefaléias associadas à migrânea. Excluímos, ainda, pacientes que referiram modificação do padrão de cefaléia associada ao uso excessivo de analgésicos, já que essa variável poderia interferir nos resultados e dificultar o estabelecimento de uma clara correlação entre a presença de ansiedade e/ou depressão e a frequência da cefaléia.

Procedimento

Pesquisamos dados epidemiológicos como a idade, o sexo e o tempo de evolução da migrânea. Para determinar a frequência média das crises perguntamos quantos dias por mês, em média, ocorria a cefaléia nos últimos 12 meses.

Buscamos avaliar a existência de relação direta entre a presença de ansiedade e/ou depressão e a frequência das crises migranosas. Para facilitar essa análise dividimos

a amostra em grupos utilizando o critério de frequência de crises: no grupo 1 foram colocados os pacientes com até 14 dias de cefaléia ao mês e no grupo 2 os pacientes com 15 ou mais dias de cefaléia ao mês (seguindo os critérios definidos pela Sociedade Internacional de Cefaléia¹⁹).

Análise Estatística

O teste binominal e o teste qui-quadrado foram utilizados para comparar as proporções de ansiedade generalizada e depressão maior obtidas na amostra com a proporção na população geral (foi adotado nível de significância de 5%). Na comparação entre os grupos 1 e 2 e na comparação entre os pacientes com migrânea com e sem aura foi utilizado o odds ratio com intervalo de confiança de 95%.

RESULTADOS

Quando comparamos os pacientes migranosos com aura com os sem aura verificamos que a chance de o paciente com aura ter depressão é 1,5 vezes maior quando comparado com os sem aura. Já com relação à ansiedade, os pacientes com migrânea com aura tiveram 1,8 vezes mais chance de ter a doença do que os pacientes sem aura. Nessa comparação, a chance dos pacientes com aura de terem ansiedade e depressão associadas foi 1,7 vezes maior do que os pacientes sem aura, mas numa proporção não superior a maior ocorrência de ansiedade ocorrendo isoladamente (Tabela 1).

Os pacientes do grupo 2 tiveram 1,4 vezes mais chance de ter depressão (odds ratio 1,436, $p < 0,001$), 1,9 vezes mais chance de ter ansiedade (odds ratio 1,915, $p < 0,001$) e 2 vezes mais chance de ter depressão e ansiedade associadas do que aqueles do grupo 1 (Tabela 2). Uso excessivo de analgésicos estava presente em 44 dos 253 pacientes incluídos na pesquisa, mas todos negaram que tivesse havido modificação do padrão ou da frequência da cefaléia.

A depressão foi diagnosticada em 65 pacientes (25,7%) e a ansiedade generalizada em 67 pacientes (26,5%). Entre os 65 pacientes com depressão, 40 (61,53%) pertenciam ao grupo 1 e 25 (38,46%) ao grupo 2, já entre os 188 pacientes sem depressão, 131 (69,68%) pertenciam ao grupo 1 e 57 (30,31%) ao grupo 2 (essa diferença não foi significativa, $p = 0,29$). Entre os

Tabela 1

Chance do paciente migranoso com aura de ter depressão e ansiedade em comparação ao paciente migranoso sem aura

Morbidade	Depressão	Ansiedade	Depressão e Ansiedade
Odds ratio (p<0,001)	1,519	1,841	1,796
Limite inferior	0,759	0,934	0,845
Limite superior	3,041	3,626	3,816

Tabela 2

Chance do paciente do grupo 1 (até 14 dias com cefaleia) de ter depressão e ansiedade em comparação ao paciente do grupo 2 (15 dias ou mais de cefaleia)

Morbidade	Depressão	Ansiedade	Depressão e Ansiedade
Odds ratio (p<0,001)	1,436	1,915	2,010
Limite inferior	0,797	1,074	1,047
Limite superior	2,588	3,416	3,861

67 pacientes com ansiedade generalizada, 38 (56,71%) pertenciam ao grupo 1 e 29 (43,28%) ao grupo 2, entre os 186 sem ansiedade, 133 (71,50%) pertenciam ao grupo 1 e 53 (28,49%) ao grupo 2 (p 0,03). Entre os 46 pacientes com ansiedade generalizada associada à depressão, 21 (45,65%) pertenciam ao grupo 1 e 25 (54,34%) ao grupo 2, já entre os 167 pacientes que não tinham ansiedade e também não tinham depressão, 118 (70,65%) pertenciam ao grupo 1 e 49 (29,34%) ao grupo 2 (p 0,02) - Tabela 3.

DISCUSSÃO

Avaliamos 253 pacientes que preencheram os critérios da Sociedade Internacional de Cefaléia para migrânea. Nossos resultados indicam que há uma maior prevalência de depressão maior e de ansiedade generalizada nos pacientes estudados do que na população geral. Houve, ainda, uma prevalência maior de depressão maior e ansiedade generalizada nos pacientes migranosos com aura quando comparados aos pacientes sem aura.

Uma forte relação de migrânea com aura com comorbidades psiquiátricas também foi constatada por outros autores¹⁷. Demonstrou-se uma maior ocorrência de depressão e ansiedade nos pacientes migranosos e uma

Tabela 3

Porcentagem de pacientes do grupo 1 (até 14 dias com cefaleia) e do grupo 2 (15 dias ou mais de cefaleia) que apresentam ansiedade e depressão

Morbidade	Grupo 1	Grupo 2	p
Com depressão N=65	40 (61,53)	25 (38,46)	0,29
Sem depressão N=188	131 (69,68)	57 (30,31)	
Com ansiedade N=67	38 (56,71)	29 (43,28)	0,03
Sem ansiedade N=186	133 (71,50)	53 (28,49)	
Com depressão e ansiedade N=46	21 (45,65)	25 (54,34)	0,02
Sem depressão e ansiedade N=167	118 (70,65)	49 (29,34)	

mais forte correlação da migrânea com a ansiedade do que com a depressão (as bases fisiopatogênicas dessa correlação não está totalmente esclarecida, mas há evidências de disfunção de monoaminas tanto nos migranosos quanto nas comorbidades psiquiátricas estudadas)²¹. O estudo HUNT avaliou 49.205 pacientes e encontrou migrânea sem aura em 10,2%, migrânea com aura em 2,1%, depressão em 4,9%, ansiedade em 9,4% e a associação entre ansiedade e depressão em 5,8%. Houve prevalência maior de depressão (OD 1,7) e da associação de ansiedade e depressão (OR 1,6), mas não foi constatado um aumento da prevalência da ansiedade (ocorrendo isoladamente) nos pacientes migranosos (OD 0,9)²². Em um estudo realizado entre franceses, encontrou-se ansiedade em 28,0%, depressão em 3,5% e ansiedade associada à depressão em 19,1 % dos casos (p<0,001), concluindo que ansiedade e depressão devem ser sempre pesquisadas em pacientes com migrânea²³. Foi encontrada uma prevalência maior de depressão em migranosos do que na população geral ou em outras condições médicas crônicas (17,6% contra 7,4% e 7,8%)²⁴. Foi realizado um estudo com pacientes entre 25 e 55 anos com migrânea (n=496) e controles (n=539), depressão foi identificada em 42,1% dos migranosos contra 16,0% dos controles²⁵, sugerindo que a depressão maior aumenta o risco de ocorrência de migrânea e que a migrânea aumenta o risco de ocorrer depressão maior. O estudo HADAS avaliou 374 pacientes provenientes de centros secundários e terciários ita-

lianos (10,9% tinham migrânea, 12,8% cefaléia do tipo tensional e 24,4% tinham cefaléia do tipo tensional e migrânea) e encontraram desordens psiquiátricas em 14,6% dos casos. Depressão estava presente em 59,9% dos migranosos, 68,3% dos pacientes com cefaléia do tipo tensional e em 69,6% dos pacientes com ambas as doenças. Já a ansiedade estava presente em 18,4% dos pacientes com migrânea, 19,3% dos com cefaléia do tipo tensional e em 18,4% dos pacientes com ambas as doenças²⁶.

Foi possível estabelecer, em nosso estudo, uma associação entre depressão maior e/ou ansiedade generalizada e uma maior frequência da cefaléia. Esta associação entre migrânea, ansiedade e depressão já foi descrita na literatura^{21,27-29}. Há uma associação entre o aumento da existência de depressão e de ansiedade com o aumento da frequência da cefaléia, além de uma associação entre depressão e a gravidade da cefaléia (tanto em pacientes migranosos quanto em não migranosos), mas não é conhecida com clareza a fisiopatologia dessa correlação²⁷.

É importante ressaltar que todos os pacientes incluídos em nossa pesquisa tiveram a “dor de cabeça” como queixa principal, os sintomas ansiosos e depressivos apenas foram relatados quando pesquisados na anamnese. Isso sugere que os pacientes podem ter receio em relatar as queixas emocionais e que, se o médico não buscar ativamente esses sintomas, pode não diagnosticar as comorbidades psiquiátricas. O fato de não identificar a coexistência de ansiedade e depressão certamente compromete a eficiência do tratamento. A eficácia e a tolerabilidade ao tratamento agudo são menores nos pacientes migranosos que têm associação com depressão e/ou ansiedade, há ainda redução maior na qualidade de vida quando comparado aos pacientes apenas com migrânea^{23,30}. Não podemos, portanto, ficar restritos aos sinais e sintomas clássicos da migrânea (intensidade, localização, caráter, frequência, pródromos, presença ou não de aura), é essencial que perguntemos aos nossos pacientes migranosos sobre a existência de sintomas de ansiedade generalizada e de depressão maior (não devemos aguardar que esses sintomas sejam espontaneamente relatados na anamnese). Essa investigação sistemática de comorbidades psiquiátricas pode, num primeiro momento, demandar um maior tempo na avaliação clínica inicial, mas certamente

terá um forte impacto na melhoria da qualidade de vida de nossos pacientes.

CONCLUSÕES

Há prevalência maior, na amostra estudada, de ansiedade generalizada e/ou depressão maior em pacientes migranosos quando comparado com a população geral. Essa diferença é ainda maior nos pacientes com aura. Foi encontrada uma relação direta entre a existência de ansiedade generalizada e depressão maior e uma maior frequência da cefaléia, sendo que a coexistência das comorbidades psiquiátricas teve um impacto maior do que quando apenas uma doença estava presente nos pacientes migranosos. Sugerimos uma avaliação sistemática da coexistência de ansiedade e/ou depressão nos pacientes migranosos, em especial naqueles que referem uma alta frequência de crises.

REFERÊNCIAS

1. Barea LM, Forcelini CM. Cefaléias. São Paulo: Lemos editorial, 2002, p.51-61.
2. Queiroz LP, Peres MFB, Kowacs F, Piovesan EJ, Ciciarelli MC, Souza JA, et al. Chronic daily headache in Brazil: a nationwide population – based study. *Cephalalgia* 2008; 28:1264-1269. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-2982.2008.01670.x>
3. Stewart WF, Linet MS, Celentano DD, Van Natta M, Ziegler D. Age and sex-specific incidence rates of migraine with and without visual aura. *Am J Epidemiol* 1993; 34:1111-1120.
4. Barea LM, Tannhauser M, Rotta NT. An epidemiological study of headache among children and adolescents of Southern Brazil. *Cephalalgia* 1996; 16:545-549.
5. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population – a prevalence study. *J Clin Epidemiol* 1991;44:1147-57. [http://dx.doi.org/10.1016/0895-4356\(91\)90147-2](http://dx.doi.org/10.1016/0895-4356(91)90147-2)
6. Hagnell O, Lanke J, Rorsman B, Ojesjo L. Are we entering an age of melancholy? Depressive illness in a prospective epidemiological study over 25 years: The Lundby Study, Sweden. *Psychol Med* 1982;12:279-289. <http://dx.doi.org/10.1017/S0033291700046614>
7. Almeida-Filho N, Mari J, Coutinho E, França JF, Fernandes JG, Andreoli SB, et al. Brazilian multicentric study of psychiatric morbidity: methodological features and prevalence estimates. *Br J Psychiatry* 1997; 47:849-853.
8. Alonso J, Amgremeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H. 12-month comorbidity patterns and associated factors in Europe: results from the European Study of Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand* 2004;109(Suppl 420):28-37. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0047.2004.00328.x>
9. Radat F, Swendsen J. Psychiatric comorbidity in migraine: a review. *Cephalalgia* 2004;25:165-178. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-2982.2004.00839.x>

10. Sheftell FD, Atlas SJ. Migraine and Psychiatric Comorbidity: From Theory and Hypotheses to Clinical Application. *Headache* 2002;42:934-944.
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1526-4610.2002.02217.x>
11. Corchs F, Mercante JPP, Guendler VZ, Vieira DS, Masruha MR, Moreira FR, et al. Phobias, other psychiatric comorbidities and chronic migraine. *Arq Neuropsiquiatr* 2006;64:950-953.
<http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2006000600012>
12. Bigal ME, Lipton RB. Modifiable Risk Factors for Migraine Progression. *Headache* 2006;46:1334-1343.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00566.x>
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00577.x>
13. Kendler KS. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Study. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:8-14.
<http://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.1994.03950010008002>
14. Torelli P, D'Amico D. An update review of migraine an co-morbid psychiatric disorders. *Neurol Sci* 2004;25:S234-S235.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10072-004-0294-4>
15. Domingues RB, Costa EA, Silva A Jr, Domingues SA, Leal JC, Gomes RS, et al. Correlação entre subtipos de migrânea e depressão. *Arq Neuropsiquiatr* 2008;66(3A):485-7.
<http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2008000400009>
16. Baskin SM, Smitherman TA. Migraine and psychiatric disorders: comorbidities, mechanisms, and clinical applications. *Neurol Sci* 2009;30(Suppl 1):S61-S65.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10072-009-0071-5>
17. Frediani F, Villani V. Migraine and depression. *Neurol Sci* 2007;28:S161-S165.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10072-007-0771-7>
18. Casucci G, Villani V, Finocchi C. Therapeutic strategies in migraine patients with mood and anxiety disorders: physiopathological basis. *Neurol Sci* 2010;31(suppl 1):S99-S1010.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10072-010-0296-3>
19. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. 2nd edn. *Cephalalgia* 2004;24:1-160.
20. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. Washington: APA Press, 1994, 943p.
21. Zwart JA, Dyb G, Hagen K, Ødegard KJ, Dahl AA, Bovim G, et al. Depression and anxiety disorders associated with headache frequency. The Nord-Trøndelag Health Study. *European Journal of Neurology* 2003;10:147-152.
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1468-1331.2003.00551.x>
22. Oedegaard KJ, Neckelmann D, Mykletun A, Dahl AA, Zwart JA, Hagen K, et al. Migraine with and without aura: association with depression and anxiety disorder in a population-based study. The HUNT Study. *Cephalalgia* 2005;26:1-6.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-2982.2005.00974.x>
23. Lantérin-Minet M, Radat F, Chautard MH, Lucas C. Anxiety and depression associated with migraine: Influence on migraine subjects' disability and quality of life, and acute migraine management. *Pain* 2005;118:319-326.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2005.09.010>
24. Molgat CV, Patten SB. Comorbidity of Major Depression and Migraine – A Canadian Population-Based Study. *Can J Psychiatric* 2005;50:832-837.
25. Breslau N, Lipton MD, Stewart WF, Schultz LR, Welch MD. Comorbidity of migraine and depression. Investigating potential etiology and prognosis. *Neurology* 2003;60:1308-1312.
<http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000058907.41080.54>
26. Beghi E, Allais G, Cortelli P, D'Amico D, De Simone R, D'Onofrio F, et al. Headache and anxiety-depressive disorder comorbidity: the HADAS study. *Neurol Sci* 2007; 28:S217-S219.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10072-007-0780-6>
27. Breslau N, Schultz LR, Stewart WF, Lipton RB, Lucia VC, Welch KMA. Headache and major depression. Is the association specific to migraine? *Neurology* 2000;54:308-313.
<http://dx.doi.org/10.1212/WNL.54.2.308>
28. Senaratne R, Van Ameringen M, Mancini C, Patterson B, Bennett M. The Prevalence of Migraine Headache in an Anxiety Disorders Clinic Sample. *CNS Neurosci Ther* 2010;16(2):76-82.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1755-5949.2009.00103.x>
29. Da Silva Jr A, Costa EC, Gomes JB, Leite FM, Gomes RJ, Vasconcelos LP, et al. Chronic Headache and Comorbidities: A Two-Phase, Population-Based, Cross-Sectional Study. *Headache* 2010;50:1306-1312.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01620.x>
30. Mercante JP, Bernik MA, Zukerman-Guendler V, Zukerman E, Kuczynski E, Peres MF. Psychiatric comorbidities decrease quality of life in chronic migraine patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2007;65:880-884.
<http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2007000500031>