

DUREREA CRONICĂ ȘI COMORBIDITATE REUMATOLOGICĂ (CAZ CLINIC ȘI ANALIZĂ BIBLIOGRAFICĂ)

¹Oxana GROSU - dr. șt. med., cercet. șt., ²Svetlana PLEȘCA - dr. șt. med., conf. univ.,
³Ion MOLDOVANU - dr. hab. șt. med., prof. univ., ³Galina CORCEA - dr. șt. med., cercetător științific,
⁴Oxana BUJOR - șef secție artrologie; ²Ina COJOCARU - cercetător științific.

¹Laboratorul Boli Cerebrovasculare și Neurorecuperare, Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”

²Laboratorul Vertebro-neurologie, Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”

³Laboratorul Neurologie Funcțională, Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”

⁴IP Spitalul Clinic Republican „T. Moșneaga”

Email: nicolenco.oxana@gmail.com, tel: 079562814.

Rezumat:

În articolul dat prezentăm cazul clinic al unei paciente care suferă de durere cronică și patologie reumatismală asociată (artrită reumatoidă). Durerea cronică prezentă la pacientă are localizare multiplă (cefalee, durere lombară, artralgi), etiologie multiplă (nociceptivă, neurogenă, mecanică) care se suprapune pe comorbidități (anxietate, depresie, tulburări de somn, artrită reumatoidă), particularități de comportament (strategie pasivă de confruntare a durerii, refuzul de administrare a medicamentelor specifice pentru artrita reumatoidă) și tratamente cu reacții adverse diferite (abuz medicamentos AINS) ceea ce determină potențarea reciprocă și gradul crescut de dizabilitate al pacientei. Managementul acestui caz necesită abordare multidisciplinară (neurolog, reumatolog, psihiatru, kinetoterapeut) și combinarea metodelor farmacologice cu cele non farmacologice.

Cuvinte-cheie: multimorbiditate, migrenă cronică, artrită reumatoidă, durere cronică, model bio-psiho-social.

Summary: Chronic pain and rheumatic comorbidity (case presentation and literature review).

In this article we present the clinical case of a patient suffering from chronic pain and associated rheumatic pathology (rheumatoid arthritis). Chronic pain present in the patient has multiple localization (headache, low back pain, arthralgia), multiple etiology (nociceptive, neurogenic, mechanical) that overlaps with comorbidities (anxiety, depression, sleep disorders, rheumatoid arthritis), behavioral features (passive coping strategy, refusal to administer specific drugs for rheumatoid arthritis) and treatments with different side effects (drug abuse NSAIDs) which determines the mutual potentiation and increased degree of disability of the patient. The management of this case requires a multidisciplinary approach (neurologist, rheumatologist, psychiatrist, physiotherapist) and the combination of pharmacological and non-pharmacological methods.

Key-words: multimorbidity, chronic migraine, rheumatoid arthritis, chronic pain, bio-psycho-social model.

Резюме: Хроническая боль и сопутствующая ревматическая патология (описание случая и обзор литературы)

В этой статье мы представляем клинический случай пациента, страдающего хронической болью и ревматической патологией (ревматоидный артрит). Хроническая боль, присутствующая у пациента, имеет множественную локализацию (головная боль, боль в пояснице, артралгия), множественную этиологию (ноцицептивную, нейрогенную, механическую), которая с сопутствующими заболеваниями (тревожность, депрессия, нарушения сна, ревматоидный артрит), поведенческими особенностями (пассивная стратегия конфронтации боли), отказ от специфических лекарств при ревматоидном артрите) и побочными эффектами от лечения (злоупотребление

анальгетиками), что определяет взаимное потенцирование и повышенную степень инвалидности пациента. Ведение этого случая требует мультидисциплинарного подхода (невролог, ревматолог, психиатр, физиотерапевт) и комбинации фармакологических и нефармакологических методов.

Ключевые слова: мультиморбидность, хроническая мигрень, ревматоидный артрит, хроническая боль, биопсихосоциальная модель.

Introducere:

În articolul dat prezentăm cazul clinic al unei paciente care suferă de durere cronică și patologie reumatismală asociată (artrită reumatoidă). Durerea cronică prezentă la pacientă are localizare multiplă (cefalee, durere lombară, artralgiile), etiologie multiplă (nociceptivă, neurogenă, mecanică) care se suprapune pe comorbidități (anxietate, depresie, tulburări de somn, artrită reumatoidă), particularități de comportament (strategie pasivă de confruntare a durerii, refuzul de administrare a medicamentelor specifice pentru artrita reumatoidă) și tratamente cu reacții adverse diferite (abuz medicamentos AINS) ceea ce determină potențarea reciprocă și gradul crescut de dizabilitate al pacientei.

Istoric durerea în patologiile reumatice este considerată un simptom al bolii, de origine nociceptivă (inflamația articulațiilor) și este evaluată în comun cu semnele de inflamație și afectare sinovială. Un aspect critic în managementul pacienților cu patologie reumatică este recunoașterea faptului că durerea nu este datorată doar activității bolii, nu este doar nociceptivă. Pacienții suportă și durere non – inflamatorie: durere mecanică (osteoartrită), durere neuropată, fibromialgie, efecte adverse de la medicație și comorbidități psihoemoționale (anxietate, depresie, tulburări de somn, dereglări sexuale) ce determină dizabilitate. Scopul tratamentului reumatologic este scăderea inflamației și obținerea remisiei pentru a preveni deformitățile și eroziile iar durerea este privită ca un semn de activitate a bolii. Tradițional evaluarea durerii este focalizată pe inflamație iar celelalte aspecte sunt neglijate. Clinicianul este satisfăcut de lipsa destrucției cartilajului sinovial iar pacientul suferă din motivul depresiei sau fibromialgiei [1].

Studiile epidemiologice demonstrează că majoritatea populației va fi afectată pe parcursul vieții de durerea asociată afecțiunilor reumatice, cu prevalență mai mare la vârstnici. Similar cu alte dureri cronice, durerea reumatică slab controlată are impact asupra bunăstării și sănătății globale, cu consecințe asupra activităților cotidiene, a somnului, a asteniei și a stării emoționale, independent de evoluția patologiei reumatice asociate. Prin urmare, durerea trebuie considerată o entitate independentă, având aceeași importanță ca și boala reumatică care stă la baza acesteia. Deși evaluarea clinică a durerii rămâne încă subiectivă, s-au înregistrat progrese în înțelegerea mecanismelor

durerii cronice. Această nouă cunoaștere stabilește etapa luării în considerare a modalităților de tratament în afara paradigmei de analgezice convenționale cu promovarea modelului bio- psiho-social al durerii cronice și modelul multidisciplinar de abordare a pacienților. Asocierea afecțiunilor reumatologice cu alte forme de durere (migrenă, durere lombară, durere neuropată) este frecventă și trebuie evaluată la pacienți[2].

Material și metodă: Este un studiu de caz cu analiza bibliografică a literaturii de specialitate. Cazul a fost documentat prospectiv iar analiza bibliografică a fost efectuată prin căutarea în PubMed a referințelor după cuvintele cheie în limba engleză.

Prezentarea cazului: *Pacienta T.E., 34 ani, domiciliată în Telenești, satul Cucioaia. Acuzele la internare:* Pacienta prezenta 3 tipuri de durere: cefalee cronică cotidiană, durere în regiunea lombară a coloanei vertebrale și durere în articulațiile mici ale mâinilor. *Cefalee* – cu localizare în hemicraniu, alternant cu generalizare și implicarea globilor oculari, de caracter apăsător - pulsatil, intensitate 9-10 p SVA, cu durată mai mare de 4 ore, frecvența zilnică – ultimul an, semnele asociate: greață, fonofobie, fotofobie, osmofobie, fenomene vizuale. Pacienta administrea AINS pentru accesele de cefalee cu eficiență de 50%, frecvența administrării este zilnică – ultimul an. *Durere lombară* – fără iradiere, agravare la efort fizic, ameliorare la odihnă. *Artralgiile* – dureri preponderent matinale în articulațiile mâinilor, cu rigiditate și edem. Pacienta mai menționează frică, neliniște, tremor, palpitații cardiace, diminuarea memoriei, tulburări de somn, tremor în hemicorpul stâng la emoții.

Istoricul afecțiunii actuale: Cefaleea a debutat la 23 ani când accesele au fost rare și ușoare în intensitate, cedau ușor la analgezice simple și odihnă. Pe parcursul anilor la pacientă s-a asociat artralgiile din care motiv a fost consultată de reumatolog, stabilit diagnosticul de artrită reumatoidă și recomandat tratament. A urmat tratament cu Tab. Metotrexat timp de 4 luni, la momentul consultației administra tab. Metipred 4 mg/zi, timp de 1 luna. Accesele de cefalee au crescut în intensitate și frecvență, au devenit invalidante. Ultimii 5 ani pacienta menționează accese zilnice de cefalee care cedează greu la AINS și administrare zilnică de preparate analgezice. A fost consultată de mai mulți specialiști neurologi, a urmat tratamente

ambulator și staționar cu efect tranzitor. A fost consultată în cadrul Centrului Național de Cefalee și Tulburări Vegetative în luna iunie 2019, pe parcursul anilor 2019-2020 a urmat 3 cure de dezintoxicare și tratament de profilaxie cu Amitriptilină, Duloxetină cu efect parțial și temporal. A fost recomandată consultația repetată a reumatologului pentru tratament specific și metode non farmacologice de tratament al durerii cronice. La momentul consultației pacienta a reinițiat Metotrexat, continuă tratamentul cu duloxetină prezintă cefalee zilnică dar de intensitate 3-4 p SVA și calitatea vieții este mai bună.

Examenul somato-visceral: Starea generală de gravitate medie. Constituție normostenică: Î=162 cm, G= 54 kg. Stare de nutriție: subponderală. Tegumentele și mucoasele: curate, palide. Palpația ganglionilor limfatici: nu se palpează. Mușchii și sistemul osteo-articular: artralgie, fără diformități. Respirator: FR=14 r/min, respirație eupnoică, auscultativ - murmur vezicular. Cardiac: TA=115/70 mmHg, Ps=83 b/min, zgomotele cardiace ritmice, sonore. Caracteristica pulsației arterelor periferice - fără patologie. Digestiv: Abdomenul moale, indolor; Ficatul – la rebordul costal drept. Splina nu se palpează. Urogenital: fără particularități.

Rezultatele investigațiilor paraclinice: analiza generală sânge și urină – fără devieri patologice.

IMUNOLOGIE		
ASLO	0,00	0 - 200 · IU/ml (Ser)
Latex - test	32,00 ↗	0 - 8 · IU/ml (Ser)
Proteina C reactiva	0,00	0 - 6 · IU/ml (Ser)
RPR	Negativ	(Sânge)
VSH	7,00	2 - 15 · mm/h (Sânge)

Examenul neurologic: starea de conștiință: clară. Nervii cranieni - *N. Olfactiv:* norma. *N. Optic:* norma. *N. Oculomotori (III, IV, VI):* norma. *N. Trigemen:* norma. *N. Facial:* norma. *N. acustico – vestibular:* deviația posturală (Romberg): instabil nesistematizat. *N. glosofaringian,* vag, hipoglos: normă. *N. accesor:* norma. Sensibilitatea: Normală. Motilitatea: Atitudine de mers: normal. Ortostațiune: normală, Hiperchineze: abs. Crize epileptice: abs. Fasciculații patologice: abs. Forța musculară (5 - 0 puncte) mâini D_5p_S_5p; picioare D_5p_S_5p. Tonus muscular: extremitățile superioare normotonus, extremitățile inferioare normotonus. ROT D=S, vii la membrele superioare și inferioare. Probele cerebeloase: proba indice-nas, proba nas-ciocănaș, proba călcâi-ge-nunchi: normă. Romberg: instabil nesistematizat.

Semnele de elongație negative. Semnele meningiene negative. Sistemul nervos vegetativ: normă Funcțiile sfincteriene păstrate. Funcțiile corticale cerebrale: păstrate.

IRM cerebral (2015, 2018) focare gliotice nespecifice în substanța albă subcorticală și periventriculară în ambele emisfere.

IRM cerebral (04.09.19) - Semne incipiente de microangiopatie cerebrală prezentată prin focare gliotice unice în substanța albă subcorticală bilateral. Dilatare spațiului subarahnoidian. Dilatarea sistemului ventricular. Formațiune de volum intracerebrală nu s-au vizualizat

Examinarea fundului de ochi (11/06/2019) FO AO: PNO roz-pala, bine conturată, congestie venoasă ușoară, arterele dilatate nepronunțat (a:v = 2-2,5:3) - angiopatie retinariană tip hipotonic.

Diagnostic clinic: Migrenă cronică. Accese moderate și severe în intensitate, fără aură. Cefalee de abuz medicamentos la pacientă cu artrită reumatoidă. Durere lombară nespecifică. Tulburare de anxietate generalizată. Episod depresiv major. Insomnie.

Rezultate și discuții:

Cazul descris în acest articol prezintă o asociere dintre durerea cronică cu localizare multiplă și afecțiune reumatologică (artrită reumatoidă - AR) la o femeie tânără. Din tinerețe la pacientă a debutat migrena fără aură, episodică, rară apoi s-a asociat artrita reumatoidă pentru care pacienta nu a administrat tratament specific din motive personale (teama de reacții adverse). Treptat accesele de cefalee au crescut în intensitate și frecvență, pacienta a crescut doza de analgezice utilizate până a dezvoltat migrenă cronică și cefalee de abuz medicamentos. În literatura de specialitate sunt descrise cazuri când pacienții cu migrenă episodică sau anamnezic familial de migrenă utilizează AINS pentru durerile articulare și dezvoltă migrenă cronică și abuz medicamentos. Pe parcursul anilor s-a asociat durerea lombară nespecifică care în comun cu celelalte tipuri de durere scade dramatic calitatea vieții pacientei.

Maladiile reumatologice asociate cu durere sunt în continuare creștere, reprezentând o considerabilă povară atât pentru individ, cât și pentru societate. Afectarea coloanei vertebrale, cât și a membrilor inferioare sunt cele mai frecvente, mai ales odată cu înaintarea în vârstă, cu prezența factorilor de risc cum ar fi obezitatea și sedentarismul. Aproximativ, jumătate din populația cu vârsta peste 65 de ani, prezintă o formă de artrita, cu predicție ca peste 1/3 din populație va fi afectată de afecțiuni reumatologice în următoarele 2 decenii [3]. Artrita reumatoidă este o patologie cronică, sistemică, inflamatorie, autoimună

ce afectează articulațiile mici ale mâinilor și picioarelor. Afectează preponderent femeile ($f/b = 3:1$) cu creșterea incidenței odată cu vârsta și picul fiind perimenopauzal. Aceste femei au risc crescut cardiovascular și de mortalitate totală [1] asemeni pacientelor care prezintă migrenă cu aură. Durerea care însoțește afecțiunile reumatologice trebuie considerată ca o entitate de sinestătătoare și merită tratament paralel cu gestionarea afecțiunii de bază. La baza fiziopatologiei durerii reumatice stă interacțiunea mecanismelor nociceptive, determinate de factorii tisulari locali și de răspunsurile neurogene care susțin durerea cronică. În conformitate cu teoriile moderne, tratamentul durerii reumatice ar trebui să fie abordat multimodal, integrând tratamente non-farmacologice, precum și tratamente farmacologice. În lumina noilor concepte al mecanismelor de durere, viitoarele opțiuni de tratament farmacologic pot cuprinde un domeniu de aplicare mai larg decât utilizarea de analgezice tradiționale și antiinflamatoare nesteroidiene [2]. Se consideră că reducerea durerii cu 30% reprezintă o ameliorare eficientă a durerii, atât în mediul clinic, cât și de cercetare științifică dar nu și pentru pacient. Un studiu anterior a demonstrat că pacienții cu durere cronică non-canceroasă în Republica Moldova nu beneficiază de management conform modelului bio-psiho-social [4]. Gestionarea eficientă a durerii necesită o strategie integrată conform modelului bio-psiho-social, luând în considerare procesul patologic, factorii psihosociali care afectează răspunsul la durere, cât și aspectele medicale și farmacologice asociate [5]. Se consideră ca durerea nu apare în mod izolat, ci asociată cu comorbidități psihoemoționale - tulburările de somn, oboseala, tulburările de dispoziție. Teoria inițială că durerea în bolile reumatologice este pur nociceptivă a fost înlocuită cu dovezi ale unor mecanisme neurogene importante în stabilirea durerii cronice [6]. Durerea reumatică a fost considerată anterior ca nociceptivă determinată de inflamație sau modificări structurale cu ulterioare leziuni tisulare. Această diferență distinctă între durerea nociceptivă și cea neurogenă, în special referitoare la patologiile reumatice, nu mai există, fiind dovezi clare care indică o suprapunere considerabilă și evidențierea rolului mecanismelor neurogene în persistența durerii la pacienții cu afecțiuni reumatologice cu activitate mică a bolii. Durerea acută pare a fi un eveniment inițiator și un factor determinant în apariția durerii cronice la pacienții cu afecțiuni reumatologice. Moleculile inflamatorii produse local (sinovial) inițiază un răspuns care activează neuronii din coarnele anterioare ale măduvei spinării, talamus, cortex [7]. Mediatorii chimici neurogeni ai durerii includ substanța P și serotonina, factorul de creștere a nervilor (NGF), care reglează

expresia neuropeptidelor, receptorilor și canalelor ionice și proteinei reactive a genei calcitoninei (CGRP) care induce vasodilatație și extravazare de lichide din capilare. Sensibilizarea periferică și centrală contribuie la cronicitatea durerii. În condiții normale, structurile articulare nu sunt sensibile la presiuni puternice sau chiar mișcări viguroase. În schimb, articulațiile bolnave care au fost amorsate de molecule inflamatorii, dezvoltă sensibilitatea la mișcări aparent benigne, care demonstrează un prag scăzut de activare, promovat de inflamația neurogenă [8]. La rândul său, inflamația neurogenă promovează ciclul continuu de sensibilizare neuronală, perpetuează răspunsul inflamator fiind recunoscută acum ca parte integrantă a inflamației. Durerea cronică în bolile reumatice este o combinație de durere care rezultă din distrugerea țesuturilor și modificarea mecanică a cartilajelor, oaselor și țesuturilor moi și este susținută cel puțin parțial prin activarea mecanismelor neurogene. Durerea este un fenomen complex cu componentă subiectivă majoră. Durerea poate fi influențată de natura patologiei de bază, predispoziție individuală (biologică, psihologică) cât și factori de mediu și psihosociali care determină experimentarea durerii. Modelul bio-psiho-social al durerii cronice trebuie aplicat și pentru pacienții cu afecțiuni reumatologice. Poate fi utilizat acronimul ExPRESS: Exercise, Psychiatric comorbidity, Regaining function, Education, Sleep hygiene and Stress management [2].

Din aspectul pacientei cel mai important simptom contributor la dizabilitate este cefaleea cronică cotidiană care limitează drastic activitățile cotidiene, activitățile profesionale și familiale, determină abuzul medicamentos, repausul la pat cu diminuarea activității fizice care agravează durerea lombară și redoarea articulară. Conform Clasificării Internaționale a Tulburărilor Cefalalgice, ediția III, pacienta se prezintă cu migrenă cronică și cefalee de abuz medicamentos [9].

Migrena este o patologie cronică clasată pe locul doi după durerea lombară în topul patologiilor care determină dizabilitate la persoane tinere (GBD, 2016) [10]. Marea povară a migrenei rezultă din cronicizare și comorbidități. Printre cele mai cunoscute grupe de comorbidități a migrenei sunt: patologiile CV, psihiatrice, tulb. somn și alte dureri cronice [11]. Asocieră comorbidităților determină cronicizarea migrenei, complică stabilirea diagnosticului, limitează opțiunile de tratament, agravează evoluția bolii, determină rezistența la tratament, crește gradul de dizabilitate și scade calitatea vieții ceea ce crește povara individuală și socială a patologiei [11]. Multimorbiditate – situația când mai multe patologii comorbide sunt prezente la un pacient - este asociată cu rată crescută de mortalitate, polipragmăzie, creșterea utilizării

resurselor medicale, creșterea dizabilității și reducerea calității vieții. Studii populaționale la pacienții cu migrenă au demonstrat că 70% au multimorbiditate și media de patologii comorbide este 2,62. Cele mai frecvente sunt: HTA, patologie lombară și artrită [12]. Mai multe studii au documentat comorbiditatea dintre migrenă și patologii reumatice. Studii populaționale pe migrenă episodică și cronică au demonstrat asocierea cu patologii reumatologice. Studiul efectuat de Buse și coaut., au arătat că pacienții cu migrenă au risc crescut de artrită de orice tip (OR 2,2, CI 2,1-2,4) și artrită reumatoidă (OR 2,11 CI 1,9-2,6) în special pentru cei cu accese severe și frecvență crescută a acceselor [11]. Pacienții care au migrenă și fibromialgie prezintă mai multe simptome depresive, intensitatea crescută a acceselor de cefalee și grad crescut de dizabilitate [13].

Un studiu recent efectuat pe o cohortă franceză de pacienți reumatologici a evaluat prevalența migrenei și a durerii neuropate. Studiul a inclus 499 pacienți cu artrită reumatoidă, spondiloartrită și artrită psoriazică. S-a demonstrat că 34% au migrenă și 21,5% prezintă durere neuropată. Comparativ cu populația generală franceză acest subgrup de pacienți cu patologii reumatice are risc crescut de x2 ori pentru migrenă și x3 ori pentru durere neuropată în pofida tratamentului adecvat al patologiei reumatice. Prevalența migrenei a fost mai mare la pacienții cu artrită psoriazică iar durerea neuropată a fost mai mare la pacienții cu spondiloartrită. Migrena a fost mai prevalentă la pacienții cu artrită reumatoidă și activitate mare a inflamației și la cei cu tratament cu TNF – alfa inhibitor [14]. Durerea neuropată a fost asociată cu evoluție mai gravă a artritei reumatoide iar prezența durerii neuropate sugerează probabilitate mică de remisie [8]. Factorii asociați cu prevalența crescută de migrenă în populația pacienților reumatici a fost sexul feminin, grade înalte de anxietate și tratament cu TNF – alfa blocați. Dintre ei 75,2% au avut scor HIT – 6 mai mare de 55 – ceea ce demonstrează impact major asupra calității vieții [14]. Prevalența migrenei cronice a fost de 12%. Acest studiu nu a demonstrat asociere dintre migrenă, durere neuropată și fibromialgie contrar rezultatelor altor studii unde migrena a fost asociată cu fibromialgie [15]. Studii anterioare au sugerat că mulți pacienți cu patologii reumatice, cu activitatea controlată a bolii continuă să prezinte durere persistentă ceea ce a fost presupus a fi fibromialgia asociată. Clauw și coautorii a raportat că 10-30% pacienți cu patologii reumatice întrunesc criteriile pentru fibromialgie [2], alte studii au estimat 6-17% în artrită reumatoidă și 4-15% în spondiloartrită [16], alt studiu 24% [13]. Un studiu recent a demonstrat că frecvența durerii neuropate este ridicat la pacienții

cu patologii reumatice fără a întruni criteriile pentru fibromialgie [7]. Aceste studii au sugerat ideea că durerea persistentă la pacienții cu patologii cronice inflamatorii reumatice pot fi determinate de alți factori decât fibromialgia.

Concluzii:

Am prezentat cazul unei paciente tinere cu multimorbiditate: migrenă, artrită reumatoidă. Prezența concomitentă a acestor patologii și asocierea comorbidității psihoemoționale a determinat interacțiunea mai multor factori biologici, individuali, comportamentali, sociali ce a determinat cronicizarea migrenei, asocierea abuzului medicamentos, creșterea gradului de dizabilitate și scăderea calității vieții pacientei. Managementul acestui caz necesită abordare multidisciplinară (neurolog, reumatolog, psihiatru, kinetoterapeut) și combinarea metodelor farmacologice cu cele non farmacologice.

Bibliografie:

1. Chancay MG, Guendeschadze SN, Blanco I. Types of pain and their psychosocial impact in women with rheumatoid arthritis. *Women's Midlife Heal.* 2019; 5(1):1-9.
2. Borenstein D, Altman R, Bello A, Chatham W, Clauw D, Crofford L, et al. Report of the American College of Rheumatology Pain Management Task Force. *Arthritis Care Res.* 2010; 62(5):590-9.
3. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum.* 2008.
4. Grosu O, Plesca S, Moldovanu I, Odobescu S. Managementul pacienților cu durere cronică non-canceroasă: aspecte clinice și terapeutice (studiu cantitativ și calitativ). *Bul Acad Științe a Mold Științe Medicale.* 2019; 63(3):220-3.
5. Fitzcharles MA, Shir Y. Management of Chronic Pain in the Rheumatic Diseases with Insights for the Clinician. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2011;3(4):179-90.
6. Ito S, Kobayashi D, Murasawa A, Narita I, Nakazono K. An analysis of the neuropathic pain components in rheumatoid arthritis patients. *Intern Med.* 2018;57(4):479-85.
7. Riffbjerg-Madsen S, Christensen AW, Christensen R, Hetland ML, Bliddal H, Kristensen LE, et al. Pain and pain mechanisms in patients with inflammatory arthritis: A Danish nationwide cross-sectional DANBIO registry survey. *PLoS One.* 2017;12(7):1-16.
8. Salaffi F, Giacobazzi G, Di Carlo M. Chronic Pain in Inflammatory Arthritis: Mechanisms, Metrology, and Emerging Targets - A Focus on the JAK-STAT Pathway. *Pain Res Manag.* 2018;2018.
9. Olesen J. International Classification of Headache Disorders. *The Lancet Neurology.* 2018.

10. Kassebaum NJ, Arora M, Barber RM, Brown J, Carter A, Casey DC, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1603–58.
11. Buse DC, Reed ML, Fanning KM, Bostic R, Dodick DW, Schwedt TJ, et al. Comorbid and co-occurring conditions in migraine and associated risk of increasing headache pain intensity and headache frequency: Results of the migraine in America symptoms and treatment (MAST) study. *J Headache Pain*. 2020;21(1).
12. D’Amico D, Sansone E, Grazi L, Giovannetti AM, Leonardi M, Schiavolin S, et al. Multimorbidity in patients with chronic migraine and medication overuse headache. *Acta Neurol Scand*. 2018;138(6):515–22.
13. Whealy M, Nanda S, Vincent A, Mandrekar J, Cutrer FM. Fibromyalgia in migraine: A retrospective cohort study. *J Headache Pain*. 2018;19(1):18–20.
14. Mathieu S, Couderc M, Pereira B, Dubost J-J, Malochet-Guinamand S, Tournadre A, et al. Prevalence of Migraine and Neuropathic Pain in Rheumatic Diseases. *J Clin Med*. 2020;9(6):1890.
15. Penn IW, Chuang E, Chuang TY, Lin CL, Kao CH. Bidirectional association between migraine and fibromyalgia: Retrospective cohort analyses of two populations. *BMJ Open*. 2019;9(4):1–10.
16. Duffield SJ, Miller N, Zhao S, Goodson NJ. Concomitant fibromyalgia complicating chronic inflammatory arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018.