

CZU:616.831-009.7-085-036.1:616-036.22:578.834

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.3-71.02>

## CONSUMUL MEDICAMENTOS LA PACIENȚII CU CEFALEE ÎN PERIOADA POST COVID 19

<sup>1</sup>Oxana GROSU (0000-0002-8677-372X)\* dr. șt. med., cercet. șt.,

<sup>1</sup>Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Dionid Gherman”, Chișinău, Republica Moldova

*oxana.grosu.md@gmail.com*

### Rezumat.

Consumul de medicamente este un factor de risc pentru cronicizarea cefaleelor primare și dezvoltarea cefaleelor secundare. Sunt raportate forme de cefalee persistentă post COVID care în parte pot fi determinate de cefaleea atribuită COVID 19 dar și consumului de medicamente.

**Scopul cercetării:** analiza consumului de medicamente în perioada post COVID la subiecții cu cefalee și compararea cu nivelul anterior infectării.

**Material și metodă:** Studiu observațional tip sondaj online. Au fost completate chestionare de subiecții care au suferit infecția COVID 19 și au prezentat cefalee. Chestionarul structurat în 72 întrebări validat și aprobat la comitetul de bioetică instituțională. Timp de completare – 20 min. A fost efectuată analiza consumului de medicamente și determinați factorii posibili de predicție prin regresie simplă multivariată.

**Rezultate:** Studiul a inclus 140 subiecți cu vârsta medie  $37.44 \pm 10.18$  ani, 88.6 % fiind femei. Au raportat mediu consum de medicamente pentru tratamentul durerii (zile/lună) anterior COVID 19 =  $4.15 \pm 4.04^1$  (zile/lună) vs. durată COVID 19 =  $9.80 \pm 7.74^2$  (zile/lună) vs post COVID =  $7.7 \pm 8.24^3$  (zile/lună) ( $1/2 p < 0.000$ ,  $1/3 p < 0.026$ ). Analiza de regresie multivariată a permis prezicerea factorilor determinanți ai consumului de medicamente.

Model 1 -  $R^2 = 0.471$ ,  $p = 0.031$ ,  $F = 2.13$ ,  $df = 15$ ; Predictor 1 = consumul medicamente anterior COVID:  $B = 0.641$ ,  $\beta = 0.408$ ,  $t = 2.85$ ,  $p = 0.017$ ; Predictor 2 = caracter cefalee post COVID:  $B = -2.33$ ,  $\beta = -0.293$ ,  $t = -2.09$ ,  $p = 0.044$ ; Predictor 3 = trist post COVID:  $B = -4.00$ ,  $\beta = -0.300$ ,  $t = -2.09$ ,  $p = 0.050$ .

Model 3 -  $R^2 = 0.204$ ,  $p = 0.004$ ,  $F = 6.26$ ,  $df = 2$ , Predictor 1 = consumul medicamente anterior COVID:  $B = 0.595$ ,  $\beta = 0.379$ ,  $t = 2.9$ ,  $p = 0.005$ , Predictor 2 = vertij post COVID:  $B = 2.183$ ,  $\beta = 0.319$ ,  $t = 2.462$ ,  $p = 0.017$

**Concluzie:** Consumul de medicamente în perioada post COVID este asociat cu mai mulți factori dar valoare predictivă, statistic semnificativ au prezentat doar consumul de medicamente anterior infectării, caracterul cefaleei și tristețea prelungită post COVID cât și asocierea vertijului.

**Cuvinte cheie:** cefalee atribuită infecției virale sistemice, cefalee persistentă post COVID, abuz medicamentos, cefalee de abuz medicamentos, Covidul lung, factori de risc pentru cronicizare, cefalee secundară post COVID.

### Abstract. Drug use in patients with headache in the post-covid period.

Drug use is a risk factor for the chronification of primary headaches and the development of secondary headaches. Forms of persistent post COVID headache have been reported, which may be due in part to the headache attributed to COVID 19 but also to drug use.

**The aim of the study** was to analyze post-COVID drug use in subjects with headaches and to compare with pre-infection levels.

**Material and method:** An online survey was done. Questionnaires were completed by subjects who had experienced COVID 19 infection and had a headache. The questionnaire was structured in 72 questions validated and approved by the institutional bioethics committee. Completion time - 20 min. The analysis of drug use was performed and the possible prediction factors were determined by simple multivariate regression.

**Results:** The study included 140 subjects with a mean age of  $37.44 \pm 10.18$  years, 88.6% being women. They reported average drug use for the treatment of pain (days / month) before COVID 19 infection =  $4.15 \pm 4.041$  (days / month) vs. during COVID 19 infection =  $9.80 \pm 7.742$  (days / month) vs post COVID period =  $7.7 \pm 8.243$  (days / month) ( $1/2 p < 0.000$ ,  $1/3 p < 0.026$ ). Multivariate regression analysis allowed the prediction of factors that influence drug use.

Model 1 -  $R^2 = 0.471$ ,  $p = 0.031$ ,  $F = 2.13$ ,  $df = 15$ ; Predictor 1 = previous drug use before COVID:  $B = 0.641$ ,  $\beta = 0.408$ ,  $t = 2.85$ ,  $p = 0.017$ ; Predictor 2 = post COVID headache:  $B = -2.33$ ,  $\beta = -0.293$ ,  $t = -2.09$ ,  $p = 0.044$ ; Predictor 3 = post COVID depression:  $B = -4.00$ ,  $\beta = -0.300$ ,  $t = -2.09$ ,  $p = 0.050$ .

Model 3 -  $R^2 = 0.204$ ,  $p = 0.004$ ,  $F = 6.26$ ,  $df = 2$ , Predictor 1 = drug use before COVID:  $B = 0.595$ ,  $\beta = 0.379$ ,  $t = 2.9$ ,  $p = 0.005$ , Predictor 2 = vertigo post COVID:  $B = 2.183$ ,  $\beta = 0.319$ ,  $t = 2.462$ ,  $p = 0.017$

**Conclusion:** Drug use in the post-COVID period is associated with several factors but predictive value showed drug use before infection, the nature of post-COVID headache, depression, and vertigo in the post-COVID period.

**Keywords:** headache attributed to systemic viral infection, persistent post-COVID headache, drug abuse, medication overuse headache, long COVID, risk factors for chronification, persistent post-COVID headache.

**Резюме. Применение лекарственных средств у больных с головной болью в постковидный период.**

Употребление лекарств является фактором риска хронизации первичных головных болей и развития вторичных головных болей. Сообщается о формах постоянной головной боли после КОВИД, которая может быть частично связана с головной болью при КОВИДЕ, а также с употреблением анальгетиков.

**Цель исследования:** анализ употребления лекарств в постковидном периоде у лиц с головной болью и сравнение с уровнем до заражения.

**Материал и метод:** был проведен онлайн-опрос. Анкеты заполняли субъекты, перенесшие инфекцию COVID 19 и страдавшие головной болью. Анкета состоит из 72 вопросов, утвержденных институциональным комитетом по биоэтике. Время выполнения - 20 мин. Был проведен анализ употребления лекарств и определены возможные факторы прогнозирования с помощью регрессионного анализа.

**Результаты:** в исследование были включены 140 анкет, средний возраст участников  $37,44 \pm 10,18$  лет, 88,6% из которых составляли женщины. Они сообщили о среднем употреблении лекарств для лечения головной боли (дней/месяц) до инфекции =  $4,15 \pm 4,041$  (дней/месяц) vs. во время инфекции =  $9,80 \pm 7,742$  (дней / месяц) по сравнению с периодом после инфекции =  $7,7 \pm 8,243$  (дней/месяц) ( $1/2 p < 0,000$ ,  $1/3 p < 0,026$ ). Регрессионный анализ позволил узнать предикторов употребления лекарств

Модель 1 -  $R^2 = 0,471$ ,  $p = 0,031$ ,  $F = 2,13$ ,  $df = 15$ ; Предиктор 1 = предыдущее употребление лекарств:  $B = 0,641$ ,  $\beta = 0,408$ ,  $t = 2,85$ ,  $p = 0,017$ ; Предиктор 2 = характер головной боли после инфекции:  $B = -2,33$ ,  $\beta = -0,293$ ,  $t = -2,09$ ,  $p = 0,044$ ; Предиктор 3 = пост ковидная депрессия:  $B = -4,00$ ,  $\beta = -0,300$ ,  $t = -2,09$ ,  $p = 0,050$ .

Модель 3 -  $R^2 = 0,204$ ,  $p = 0,004$ ,  $F = 6,26$ ,  $df = 2$ , Предиктор 1 = предыдущее употребление лекарств:  $B = 0,595$ ,  $\beta = 0,379$ ,  $t = 2,9$ ,  $p = 0,005$ , Предиктор 2 = пост ковидная головная боль:  $B = 2,183$ ,  $\beta = 0,319$ ,  $t = 2,462$ ,  $p = 0,017$

**Заключение:** употребление лекарств в пост ковидном периоде связано с несколькими факторами, но прогностическая ценность, только для употребления лекарств до инфекции, характер головной боли, пост ковидная головная боль и депрессия.

**Ключевые слова:** головная боль, связанная с системной вирусной инфекцией, стойкая головная боль после КОВИД, злоупотребление лекарствами, головная боль при злоупотреблении лекарствами, длительный КОВИД, факторы риска хронизации, вторичная головная боль после КОВИД.

**Introducere.** Cefaleea este un simptom frecvent al infecției COVID 19, în special pentru formele ușoare și medii de boală. Multe studii au raportat cifre diferite referitor la incidența cefaleei la pacienții cu infecția COVID 19 în formele acute de boală [1]. Se discută intens despre cefalee atribuită infecției COVID 19 care este o formă de cefalee secundară atribuită unei infecții virale. Acest tip de cefalee poate apărea primar la un pacient nativ sau se poate asocia unei cefalei primare preexistente. Nu are caracteristici fenomenologice specifice și poate îmbrăca masca unei cefalei primare, în special migrenă sau cefalee de tip tensional [2]. O metaanaliză a prezentat prevalență cefaleei atribuite infecției COVID 19 fiind 10.1% [3]. Dintre pacienții care au fost spitalizați cu COVID 19 până la 75 % vor prezenta minim 1 simptom peste 2-3 luni după recuperare. Acest fenomen este numit COVID lung [4]. În cadrul acestui simptom se regăsește cefaleea care poate fi: cefalee persistentă după infecția virală COVID 19 suportată, persistentă cotidiană de novo atribuită infecției virale suportate sau cefalee primară care a crescut în frecvență în rezultatul suportării unei infecții virale. Cefaleea persistentă post COVID este o cefalee secundară care poate apărea de novo sau se poate asocia unei cefalei primare preexistente fiind acompaniată de consum crescut de medicamente [5].

Consumul de medicamente este imperativ de analizat la pacienții cu cefalee deoarece este un factor de cronicizare a cefaleei preexistente sau de dezvoltare a

cefaleei de abuz medicamentos, care este o cefalee secundară [6, 7]. Clasificarea Internațională a Tulburărilor Cefalalgice, ediția III (2018) prezintă criteriile clinice pentru acest tip de cefalee. Vorbim de cefalee de abuz medicamentos atunci când avem mai mult de 15 zile/lună cu cefalee, abuz de medicamente mai mult de 10 zile/lună, mai mult de 3 luni [8]. Cefaleea de abuz medicamentos afectează 2% din populație și se plasează în top 20 cauze de dizabilitate la tineri (GBD, 2015) [9].

Factorii de risc pentru creșterea consumului de medicamente și dezvoltarea cefaleei de abuz medicamentos pot fi [7]:

- Predispoziția genetică
- Creșterea frecvenței acceselor determinată de o comorbiditate (infecție, traumă, tumoare ș.a)
- Fumatul zilnic, consum de cafeină
- Inactivitate, Obezitate
- Comorbidități algice asociate
- Comorbidități psihiatrice (anxietate, depresie)
- Nivel scăzut de educație

Pacienții cu abuz medicamentos pot dezvolta anumite comportamente cum ar fi ritualul în administrarea medicamentelor, atașament psihologic la medicament, simptomele de sevraj care corelează cu adicția.

Profilaxia apariției cefaleei de abuz medicamentos este un imperativ pentru pacienții cu cefalee primară. Declanșarea pandemiei a determinat un nivel crescut de stres social, acces scăzut la tratamente și procedee de profilaxie, asocierea cefaleei secundare atribuite

COVID 19 sau cefalee persistentă post COVID pot determina creşterea frecvenţei abuzului medicamentos şi respectiv cefaleei de abuz medicamentos[10-12].

**Scopul cercetării** – analiza consumului de medicamente analgezice la pacienţii cu cefalee care au suportat infecţia COVID 19 şi compararea cu nivelul anterior infectării.

**Materiale şi metode.** A fost efectuat un studiu observaţional tip sondaj online. Subiecţii care au suportat infecţia COVID 19 şi au prezentat cefalee au fost solicitaţi să participe. Pentru prima etapă doritorii au semnat acordul informat electronic apoi au selectat metoda preferată de participare: completarea online a unui chestionar, interviu telefonic sau consultaţia medicului specialist în domeniul cefaleelor. Etapa doi doritorii au completat chestionarul care a fost preventiv validat şi a fost aprobat în cadrul comitetului de bioetică instituţional. Chestionarul structurat a fost elaborat de către autori conform rigorilor Societăţii Internaţionale de Cefalee având la bază chestionarul utilizat în studiul epidemiologic al cefaleelor din Republica Moldova (2007)[13]. Compus din 72 întrebări structurate pe compartimente: date generale şi comorbidităţi, semne clinice ale infecţiei COVID 19, cefalee anterior infecţiei COVID 19, cefalee în timpul suportării infecţiei COVID 19, cefalee post COVID 19, screening pentru anxietate, depresie şi tulburări de somn. Timpul maxim de completare - 20 minute[14]. Secţiunile apăreau în conformitate cu răspunsurile participanţilor. Chestionarul a fost adaptat pentru completarea online de către utilizatori cu diferit grad de cultură informaţională şi medicală. Studiul a fost lansat în ianuarie 2021. Aici sunt prezentate rezultatele colectate pentru lunile ianuarie – octombrie 2021. Au fost validate 140 chestionare pentru care au fost analizate consumul de medicamente anterior infectării, în timpul suportării infecţiei şi post COVID 19.

**Rezultate şi discuţii.** Lotul de studiu a cuprins 140 de subiecţi, vârsta medie  $37.44 \pm 10.18$  ani, 88.6 % fiind femei, 75% - căsătorite, 85.7% - angajaţi în câmpul muncii, 87.1 % cu nivel universitar şi postuniversitar de studii, fumători activi sunt 10.7% dintre respondenţi iar comorbidităţi au prezentat 42.1%. Au confirmat infecţia COVID 19 prin test PCR – 80.7%, test anticorpi – 5% iar restul au avut un membru de familie testat pozitiv şi au prezentat semne sugestive de boală (febră, mialgie, anosmie...etc). Subiecţii au suportat o formă uşoară de boală în 41.4%, medie – 50.7% şi gravă în 7.9% de cazuri. Au administrat tratament la domiciliu 82.9%, spitalicesc – 12.1% şi au fost internaţi în secţii ATI – 3.6%.

Deci, lotul de studiu a fost compus din femei tinere, căsătorite, angajate în câmpul muncii, cu studii de

nivel universitar şi postuniversitar, care au suportat preponderent forme medii de boală şi au administrat tratament la domiciliu.

### **Consumul de medicamente anterior infectării COVID 19.**

Au prezentat cefalee anterior infectării cu COVID 19 - 56.4% dintre respondenţi, vârsta medie de debut al acceselor de cefalee a fost  $24.01 \pm 8.92$  ani, au suferit de cefalee în mediu  $11.66 \pm 8.48$  ani. Au raportat intensitatea cefaleei în mediu  $6.54 \pm 2.1$  puncte pe SVA, dar au calificat drept uşoară cefaleea 15 % dintre respondenţi, de gravitate medie – 30% şi o formă gravă de cefalee anterioară infectării cu COVID 19 au raportat – 11.4% dintre respondenţi. Frecvenţa medie a acceselor de cefalee anterior infectării COVID 19 a fost  $5.44 \pm 4.84$  zile/lună. Au prezentat forme episodice de cefalee ( $<15$  zile/lună) – 86.1% dintre subiecţi iar forme cronice au prezentat – 13.9% dintre ei. Au consumat medicamente analgezice în mediu  $4.15 \pm 4.09$  zile/lună.

### **Consumul de medicamente pe durata infectării cu COVID 19.**

Au suportat accese de cefalee pe durata infectării 95.7% dintre respondenţi. Intensitatea medie a acceselor de cefalee pe durata infectării a fost  $7.4 \pm 2.19$  puncte SVA. Au descris cefaleea drept uşoară 11.9% din subiecţi, formă medie – 35.1% şi formă gravă au prezentat 53.0% dintre ei. Au raportat cefalee zilnică 6.7% dintre subiecţi pe durata lunii de infectare, până la 15 zile/lună au prezentat 60.4% iar restul au prezentat cefalee episodică ( $<12$  zile/lună) – 32.9%. Pe durata infectării au raportat o medie de  $9.80 \pm 7.74$  zile/lună cu consum de medicamente analgezice contra acceselor de cefalee.

### **Consumul de medicamente post COVID 19.**

Au menţionat persistenţa acceselor de cefalee în perioada post COVID - 63.6% dintre respondenţi. Intensitatea medie a acceselor de cefalee post COVID a fost  $6.63 \pm 1.76$  puncte SVA. Au calificat drept uşoare accesele – 12.9%, medii – 47.3% şi grave – 39.8% dintre respondenţi. Media frecvenţei acceselor de cefalee în perioada post COVID a fost  $12.59 \pm 9.01$  zile/lună. Cefalee episodică ( $<15$  zile/lună) au prezentat 60.2% iar cefalee cronică ( $>15$  zile/lună) – 39.8% dintre respondenţi. Media zilelor cu consum de medicamente analgezice în perioada post COVID a fost  $7.72 \pm 8.24$  zile/lună.

După cum se vede din tabelul 1 frecvenţa acceselor de cefalee a crescut comparativ cu perioada post COVID, fiind statistic semnificativ. Pentru intensitatea acceselor, frecvenţa formelor grave şi a formelor cronice a avut loc o creştere semnificativă a valorilor în perioada suportării infecţiei şi apoi scăderea în perioada post COVID, dar nu au atins valorile iniţiale,

ceea ce a determinat creșterea consumului de analgezice utilizate pentru stoparea acceselor de cefalee.

A fost efectuată analiza de corelație a consumului de medicamente care a determinat că în perioada anterioară infectării cu COVID 19, consumul de medicamente a fost determinat în special de frecvența acceselor de cefalee ( $r = 0.630$ ,  $p = 0.000$ ).

Deci, subiecții au consumat mai multe medicamente dacă frecvența acceselor de cefalee a fost crescută.

În perioada infectării cu COVID 19 consumul de medicamente a fost corelat cu forma de COVID 19 suportat (ușoară/medie/gravă) ( $r = 0.250$ ,  $p = 0.004$ ), prezența cefaleei anterior infectării ( $r = 0.204$ ,  $p = 0.018$ ), intensitate cefalee în perioada infectării COVID 19 ( $r = 0.224$ ,  $p = 0.009$ ), frecvență cefalee în perioada infectării COVID 19 ( $r = 0.194$ ,  $p = 0.025$ ) cât și prezența fenomenelor de aură vizuală asociată cefaleei din perioada infectării COVID 19 ( $r = 0.254$ ,  $p = 0.003$ ).

Deci, pe durata suportării infecției COVID 19 subiecții au consumat mai multe medicamente dacă forma de boală suportată a fost mai gravă, cefaleea a fost frecventă, intensă, a fost cefalee preexistentă și dacă au fost fenomene de aură vizuală.

În perioada post COVID consumul medicamentos a fost determinat de consum medicamentos care a fost pe durata infectării COVID 19 ( $r = 0.484$ ,  $p = 0.000$ ),

prezența cefaleei anterior infectării ( $r = 0.269$ ,  $p = 0.009$ ), consumul medicamentos anterior suportării COVID 19 ( $r = 0.322$ ,  $p = 0.015$ ), intensitatea cefalee pe durata infectării COVID 19 ( $r = 0.238$ ,  $p = 0.025$ ), prezența fenomenului de aură vizuală asociată cefalee pe perioada infecției COVID 19 ( $r = 0.293$ ,  $p = 0.005$ ), frecvența formelor grave de cefalee post COVID ( $r = 0.280$ ,  $p = 0.001$ ), intensitate cefalee post COVID ( $r = 0.365$ ,  $p = 0.000$ ), frecvența cefalee post covid ( $r = 0.361$ ,  $p = 0.000$ ), osmofobia cefalee post covid ( $r = -0.219$ ,  $p = 0.035$ ), vertij cefalee post covid ( $r = 0.353$ ,  $p = 0.001$ ), aura cefalee post covid ( $r = 0.281$ ,  $p = 0.006$ ).

Deci, în perioada post COVID subiecții au consumat mai multe medicamente dacă și anterior infectării dar și în timpul infecției au consumat mai mult, dacă cefaleea pe durata infectării a fost mai intensă cu fenomene de aură vizuală dar și a persistat în perioada post COVID, fiind mai frecventă, mai intensă și asociată cu vertij. Consumul de medicamente post COVID a fost invers proporțional asociat cu prezența osmofobiei – s-a consumat mai mult dacă osmofobie mai puțin, ceea ce poate fi determinat de anosmia indusă de infecția COVID 19 în special la persoanele cu forme ușoare și medii.

Pentru a prezice ce factori pot determina consumul de medicamente analgezice la persoanele cu cefalee post COVID a fost efectuată o analiză de

Tabelul 1

Variabile	Anterior COVID (78)	COVID (134)	Post COVID (93)	
Frecvența acceselor (zile/lună)	5.44 ± 4.84 <sup>1</sup>	-	12.59 ± 9.01	<sup>1/3</sup> $p < 0.026$
Intensitate medie accese (p)	6.54 ± 2.1 <sup>1</sup>	7.4 ± 2.12 <sup>2</sup>	6.63 ± 1.76 <sup>3</sup>	<sup>1/2</sup> $p < 0.000$ <sup>1/3</sup> $p < 0.819$
Frecvența consum (zile/lună)	4.15 ± 4.04 <sup>1</sup>	9.80 ± 7.74 <sup>2</sup>	7.7 ± 8.24 <sup>3</sup>	<sup>1/2</sup> $p < 0.000$ <sup>2/3</sup> $p < 0.026$
Forme grave (%)	11.4	53	39.8	$P < 0.001$ , $t = 4.57$
Forme cronice (%)	13.9	67.1	39.8	$P < 0.001$ , $t = 4.04$

Tabelul 2

<b>Model 1</b> Toate variabilele direct (enter)	$R^2 = 0.471$ , $p = 0.031$ , $F = 2.13$ , $df = 15$ Predictor 1 = consumul medicamente anterior COVID: $B = 0.641$ , $\beta = 0.408$ , $t = 2.85$ , $p = 0.017$ Predictor 2 = caracter cefalee post COVID: $B = -2.33$ , $\beta = -0.293$ , $t = -2.09$ , $p = 0.044$ Predictor 3 = trist post COVID: $B = -4.00$ , $\beta = -0.300$ , $t = -2.09$ , $p = 0.050$
<b>Model 2</b> Variabilele independente sunt introduse treptat (stepwise)	$R^2 = 0.105$ , $p = 0.019$ , $F = 5.87$ , $df = 1$ Predictor 1 = consumul medicamente anterior COVID: $B = 0.509$ , $\beta = 0.324$ , $t = 2.424$ , $p = 0.019$
<b>Model 3</b> Variabilele independente sunt introduse treptat (stepwise)	$R^2 = 0.204$ , $p = 0.004$ , $F = 6.26$ , $df = 2$ Predictor 1 = consumul medicamente anterior COVID: $B = 0.595$ , $\beta = 0.379$ , $t = 2.9$ , $p = 0.005$ Predictor 2 = vertij post COVID: $B = 2.183$ , $\beta = 0.319$ , $t = 2.462$ , $p = 0.017$



regresie multivariată. Variabila dependentă (care se prognozează) este consumul de medicamente în perioada post Covid iar variabile independente (care determină variabila dependentă) au fost selectate dintre parametrii care corelează cu variabila dependentă.

**Modelul 1** – au fost incluse toate variabilele independente prin metoda directă, forțată. S-a determinat că toate aceste variabile sunt responsabile (pot influența) 47.1% din variabila dependentă (consumul de medicamente în perioada post COVID). Modelul este statistic semnificativ (0.0031) și a determinat trei predictorii importanți: consumul de medicamente anterior infectării COVID 19, caracterul cefaleei în perioada post COVID și tristețea prelungită (>2 săptămâni) post COVID (tabel 2).

**Modelul 2 și 3** au introdus variabilele independente treptat și au exclus pe cele fără semnificație statistică, astfel au prezis doar 10 și respectiv 20 % din consumul de medicamente în perioada post COVID. În calitate de predictorii au fost consumul de medicamente anterior infectării și prezența vertijului în perioada post COVID (tabel 2).

Cercetarea efectuată a arătat că cefaleea este un simptom frecvent asociat infecției COVID 19 fiind de intensitate gravă și determinând consum crescut de medicamente analgezice pentru ameliorarea durerii. Aceste rezultate sunt asemănătoare celor publicate unde pacienții cu forme ușoare și medii de boală raportează mai frecvent cefalee în perioada acută iar cei cu forme grave în perioada de recuperare[2, 15]. Pentru 63.6% din respondenți cefalee a persista în perioada post COVID determinând consum de medicamente crescut comparativ valorilor anterioare, grad de dizabilitate pronunțat și calitate a vieții scăzută. Datele de literatură confirmă aceste rezultate demonstrând că cefaleea post COVID este frecventă [5, 16]

Analiza de corelație a arătat că consumul de medicamente în perioada anterioară infectării a fost condiționat de frecvența acceselor, în perioada de infectare a fost corelată cu forma de boală suportată, frecvența și intensitatea acceselor de cefalee, și prezența fenomenelor de aură vizuală asociate acceselor. A fost o relație pozitivă cu prezența acceselor de cefalee anterior infectării, deci subiecții care au avut o cefalee primară preexistentă au fost predispuși să suporte cefalee pe durata infectării. Aceste date coroborează cu cele din literatura publicată care menționează că subiecții cu cefalee primară sunt mai predispuși să facă alte forme de cefalee secundară[10, 17].

Pentru evaluarea consumului de medicamente în perioada post COVID a fost efectuată o analiză de regresie lineară multivariată care a arătat utilizarea medicației este determinată de consumul de medicamen-

te anterior infectării, caracterul cefaleei persistente post Covid, prezența semnelor de tristețe prelungită post Covid și asocierea vertijului.

Rezultatele cercetării efectuate sunt aliniate celor publicate anterior care raportează creșterea consumului de medicamente la pacienți în perioada post COVID[3, 10, 18].

Aceste date urmează a fi confirmate și analizate în studii ulterioare pentru a determina dacă cefaleea persistentă post COVID este autolimitantă sau aduce plus dizabilitate. Consumul de medicamente poate fi un factor determinat în persistența cefaleei post Covid, cronicizarea cefaleei primare preexistente sau apariția cefaleei persistente cotidiene de novo din care motiv necesită a fi evaluat și analizat la fiecare pacient în special la cei cu schimbarea paternului cefaleei preexistente sau factori de risc pentru cefalee secundară.

### Concluzii.

1. Cefalee este frecventă la pacienții care suportă infecția virală COVID 19, preponderent în formele ușoare și moderate de boală. Subiecții cu cefalee primară preexistentă sunt mai predispuși să dezvolte cefalee atribuită infecției COVID 19 care să persiste în perioada post COVID.

2. Persistența cefaleei în perioada post COVID poate fi determinată de consumul de medicamente din care motiv este imperativ cuantificarea și monitorizarea acestuia la subiecții cu cefalee primară sau secundară. S-a determinat creșterea semnificativă a consumului de medicamente în perioada infectării și post COVID comparativ cu datele anterior bolii.

3. Consumul de medicamente în perioada anterioară infectării este determinată de frecvența acceselor de cefalee, pe durata infectării de frecvența și intensitatea acceselor, de forma de boală suportată și de prezența fenomenelor de aură vizuală asociată acceselor de cefalee.

4. Consumul de medicamente în perioada post COVID este asociat cu mai mulți factori dar valoarea predictivă, statistic semnificativ au prezentat doar consumul de medicamente anterior infectării, caracterul cefaleei și tristețea prelungită post COVID cât și asocierea vertijului.

5. Consumul de medicamente este un factor de risc important pentru cronicizarea cefaleelor primare și apariția cefaleelor secundare din care motiv este necesar de cuantificat și monitorizat la fiecare vizită.

**Contribuție.** Cercetarea este efectuată în cadrul Proiectului de Stat 20.80009.8007.01.

### Bibliografie.

1. Moro E, Priori A, Beghi E, et al. The international European Academy of Neurology survey on neurological symptoms in patients with COVID-19 infection. European

journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies. 2020;27(9):1727-37. Epub 2020/06/20.

2. Lopez JT, Garcia-Azorin D, Planchuelo-Gomez A, et al. Phenotypic characterization of acute headache attributed to SARS-CoV-2: An ICHD-3 validation study on 106 hospitalized patients. *Cephalalgia*. 2020;40(13):1432-42. Epub 2020/11/05.

3. Uygun O, Ertas M, Ekizoglu E, et al. Headache characteristics in COVID-19 pandemic-a survey study. *J Headache Pain*. 2020;21(1):121. Epub 2020/10/15.

4. Martelletti P, Bentivegna E, Spuntarelli V, et al. Long-COVID Headache. *SN Compr Clin Med*. 2021:1-3. Epub 2021/05/27.

5. Liu J, de Luca RD, Mello Neto HO, et al. Post-COVID-19 Syndrome? New daily persistent headache in the aftermath of COVID-19. *Arq Neuropsiquiatr*. 2020;78(11):753-4. Epub 2020/12/18.

6. Curone M, Tullo V, Lovati C, et al. Prevalence and profile of obsessive-compulsive trait in patients with chronic migraine and medication overuse. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2014;35 Suppl 1:185-7. Epub 2014/05/29.

7. Dassieu L, Kabore JL, Choiniere M, et al. Understanding the link between substance use and chronic pain: A qualitative study among people who use illicit drugs in Montreal, Canada. *Drug Alcohol Depend*. 2019;202:50-5. Epub 2019/07/14.

8. IHS. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211. Epub 2018/01/26.

9. Stovner LJ, Nichols E, Steiner TJ, et al. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*. 2018;17(11):954-76.

10. Al-Hashel JY, Abokalawa F, Alenzi M, et al. Coronavirus disease-19 and headache; impact on pre-

existing and characteristics of de novo: a cross-sectional study. *J Headache Pain*. 2021;22(1):97. Epub 2021/08/23.

11. Arca KN, Smith JH, Chiang CC, et al. COVID-19 and Headache Medicine: A Narrative Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug (NSAID) and Corticosteroid Use. *Headache*. 2020;60(8):1558-68. Epub 2020/07/11.

12. Fernandez-de-Las-Penas C, Gomez-Mayordomo V, Garcia-Azorin D, et al. Previous History of Migraine Is Associated With Fatigue, but Not Headache, as Long-Term Post-COVID Symptom After Severe Acute Respiratory SARS-CoV-2 Infection: A Case-Control Study. *Front Hum Neurosci*. 2021;15:678472. Epub 2021/07/24.

13. Moldovanu I. The prevalence of headache disorders in the Republic of Moldova : a population- based study. *Cephalalgia*. 2007;27:673.

14. Grosu O. Headaches in the context of the COVID-19 pandemic: preliminary results of a national survey. *The Moldovan Medical Journal, 7th Congress of the Society of Neurologists Issue of the Republic of Moldova* 2021;64.

15. Magdy R, Hussein M, Ragaie C, et al. Characteristics of headache attributed to COVID-19 infection and predictors of its frequency and intensity: A cross sectional study. *Cephalalgia*. 2020;40(13):1422-31. Epub 2020/11/05.

16. Rozen TD. Daily persistent headache after a viral illness during a worldwide pandemic may not be a new occurrence: Lessons from the 1890 Russian/Asiatic flu. *Cephalalgia*. 2020;40(13):1406-9. Epub 2020/11/05.

17. Caronna E, Alpuente A, Torres-Ferrus M, et al. Toward a better understanding of persistent headache after mild COVID-19: Three migraine-like yet distinct scenarios. *Headache*. 2021;61(8):1277-80. Epub 2021/08/08.

18. Dono F, Consoli S, Evangelista G, et al. New daily persistent headache after SARS-CoV-2 infection: a report of two cases. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2021;42(10):3965-8. Epub 2021/07/16.