

Incidência de transtornos ansiosos e depressivos nos pacientes atendidos na Liga de Cefaléia da Faculdade de Medicina de Marília

Incidence of anxious and depressive disturbs in patients assisted at Marilia Medical School League

Tânia Maria da Silva Novaretti,¹ Vânia dos Santos Nunes,²
Andrea Hiromi Imamura,² Monica Satie Hiratsuka,²
Eduardo Shiguelo Hara,² Luis D. M. Melges³

¹Ex-coordenadora da Liga de Cefaléia da
Faculdade de Medicina de Marília – Famema

²Acadêmico da Famema

³Coordenador da Liga de Cefaléia da Famema;
Médico neurologista

Trabalho realizado na Faculdade de Medicina de Marília – Famema

RESUMO

Estudos prévios relataram que transtornos ansiosos e depressivos são mais comumente descritos em pacientes enxaquecosos que em pessoas não enxaquecosas.^{1,2,3,4} Durante o ano 2000, 87 pacientes atendidos pela primeira vez na Liga de Cefaléia da Faculdade de Medicina de Marília (Famema) foram avaliados quanto à presença de transtornos depressivos e ansiosos, utilizando-se as escalas de Hamilton para avaliação da depressão (HAM-D 21 itens)⁵ para depressão e Escala de Ansiedade de Hamilton (HAM-A),⁶ para ansiedade. Os resultados foram comparados à literatura. Foi encontrada uma associação importante entre ansiedade, depressão e cefaléia, corroborando os achados da literatura. Estes resultados sugerem que os mesmos fatores de risco medeiam a relação entre depressão, ansiedade e cefaléia, encontrada nos estudos anteriores.

PALAVRAS-CHAVE

Cefaléia, enxaqueca, depressão, ansiedade.

ABSTRACT

Previous studies reported that anxiety and depression are more frequent in migraine patients than in non-migraine

control subjects.^{1,2,3,4} In the course of 2000, 87 patients, first time assisted at Marília Medical School (Famema) League were evaluated as the incidence of depressive and anxiety symptoms, using Hamilton Rating Scales to assessment of depression and anxiety states.^{5,6} The results were compared with literature. We found a high association between depression, anxiety and headache, corroborating the literature results. These results suggest that the same risk factors mediate the relationship between depression, anxiety and headache that have been founded in previous studies.

KEY WORDS

Headache, migraine, anxiety, depression.

INTRODUÇÃO

Em 1937, Wolf descreveu a personalidade enxaquecosa: pessoas meticolosas, com fadiga extrema, apatia e antecipação ansiosa.⁷ Estudos posteriores revelaram se tratar mais de alterações devido a quadros psiquiátricos que alte-

rações de personalidade.^{1,2,3} Os quadros mais comumente descritos são depressões caracterizadas por perda da energia⁴ e transtornos ansiosos, particularmente transtorno do pânico e fobias.^{8,9,10}

A migrânea ou enxaqueca tem sido associada com uma variedade de doenças psiquiátricas, incluindo a depressão, transtorno bipolar e transtorno do pânico.^{4,8,9,11,12}

Breslau et al, 1994,¹³ estudando 1.007 adultos jovens, encontraram que as histórias de todos os estados afetivos durante a vida, incluindo a distímia, depressão, mania, e transtornos bipolares, foram significativamente mais elevadas em pacientes com migrânea, sendo a depressão o transtorno afetivo mais comum.

Além disso, 88% dos indivíduos com história de migrânea e depressão maior também relataram uma história de, pelo menos, um transtorno de ansiedade.¹³

Migrânea e transtornos afetivos/ansiosos estão fortemente associados na comunidade geral e em familiares de probandos com estas doenças. Esta associação é mais forte para depressão do subtipo atípica e síndromes ansiosas fóbicas.^{14,15}

O início do transtorno de ansiedade geralmente precede a migrânea, podendo sugerir que estas condições possam representar manifestações precoces de uma síndrome caracterizada por expressão concomitante de transtornos afetivos e migrânea durante o curso da vida.^{16,17}

As associações entre migrânea, ansiedade e depressão não são somente de mesma magnitude, mas, além disso, a ordem de início das três condições é a mesma, com ansiedade na infância e adolescência, seguida por migrânea e, então, depressão.¹⁸

Os transtornos afetivos compartilham características neurobiológicas e sintomas da migrânea. Os transtornos afetivos também são eventos episódicos e paroxísticos. Além disso, podem ocorrer alterações no humor ou comportamento associadas com dor tanto na migrânea como na depressão.¹⁹

Este trabalho visa avaliar a presença de transtornos depressivos e ansiosos nos pacientes que procuraram a Liga de Cefaléia da Famema durante o ano 2000, comparando os achados com a literatura existente. A presença de comorbidades psiquiátricas é um complicador do tratamento das cefaléias, levando a uso de medicações e doses inadequadas para a cura de ambas as doenças.

MATERIAL E MÉTODOS

Durante o ano 2000, 87 pacientes atendidos pela primeira vez na Liga da Cefaléia da Faculdade de Medicina de Marília foram submetidos, após consentimento informado, à entrevista para diagnóstico de transtorno do humor e da ansiedade. Os pacientes foram avaliados para o diagnóstico de depressão e/ou ansiedade, segundo os critérios diagnósticos da Classificação Internacional de Doenças,

10ª edição (CID - 10), publicada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), em 1993, utilizando-se as escalas de depressão: Escala de Hamilton para avaliação da depressão (HAM-D 21 itens) e a Escala de Hamilton para avaliação da ansiedade. Os achados foram comparados com a literatura. Foi feita correlação entre a fisiopatologia das doenças utilizando-se dados da pesquisa básica, com ênfase na neuroquímica comum entre as patologias.

RESULTADOS

Após a análise dos dados obtidos, chegou-se aos resultados descritos a seguir.

Foram atendidos 87 novos pacientes durante o ano 2000. Destes, 75 pacientes eram do sexo feminino e 12 do sexo masculino. As idades variaram de 12 a 80 anos, sendo 16,1% de 10 a 19 anos, 20,7% de 20 a 29 anos, 19,5% de 30 a 39 anos, 26,4% de 40 a 49 anos e 17,2% com 50 anos ou mais. Foram feitos 92 diagnósticos de cefaléia (alguns pacientes apresentavam mais que um tipo de cefaléia), utilizando-se os critérios diagnósticos da International Headache Society: 57,6% das cefaléias diagnosticadas foram migrânea sem aura, 13% cefaléia tensional crônica, 5,4% migrânea com aura, 6,5% cefaléias secundárias, 10% outras cefaléias (neuralgia de trigêmeo, migrânea menstrual, cefaléia cervicogênica, cefaléia diária de início súbito, cefaléia em salvas) (Tabela 1). Não fizemos diagnóstico de cefaléia tensional episódica, a de maior incidência na população. Provavelmente, a dificuldade que os pacientes têm para conseguir tratamento neste ambulatório especializado faz com que só os pacientes considerados mais graves sejam encaminhados.

Quando avaliados para depressão, os dados dos pacientes revelaram os seguintes resultados: 26,5% sem depressão, 42,5% depressão leve, 16,1% moderada e 14,9% grave. Quanto à ansiedade, sem ansiedade 18,4%, ansiedade menor 31%, ansiedade maior 50,6% (Tabela 2).

Quando os pacientes foram avaliados levando-se em conta o diagnóstico da cefaléia e depressão encontrou-se:

- Migrânea sem aura: 24,5% sem depressão, 39,6% depressão leve, 17% depressão moderada, 18,9% depressão grave;

Tabela 1
Cefaléias diagnosticadas na
Liga de Cefaléia da Famema no ano de 2000

Migrânea sem aura	53	57,6%
Migrânea com aura	05	5,4%
Cefaléia tensional crônica	12	13,0%
Cefaléia secundária	07	6,5%
Outras (neuralgia de trigêmeo, migrânea menstrual, cefaléia cervicogênica, cefaléia diária de início súbito, cefaléia em salvas)	09	10,0%

• Cefaléia tensional crônica: 25% sem depressão, 42% depressão leve, 8% depressão moderada e 25% depressão grave;

• Migrânea com aura: 20% sem depressão, 40% depressão leve, 40% depressão grave;

• Cefaléia crônica diária: 33% depressão leve, 33% depressão moderada, 33% depressão grave (Tabela 3).

Quando os pacientes foram avaliados, levando-se em conta o diagnóstico da cefaléia e ansiedade, encontrou-se:

• Migrânea sem aura: 17% sem ansiedade, 30% ansiedade menor, 53% ansiedade maior;

• Cefaléia tensional crônica: 16,7% sem ansiedade, 16,7% ansiedade menor, 66,6% ansiedade maior;

• Migrânea com aura: 40% ansiedade menor, 60% ansiedade maior;

• Cefaléia crônica diária: 33,4% ansiedade menor, 66,6% ansiedade maior (Tabela 4).

DISCUSSÃO

Co-morbidade foi um termo cunhado por Feinstein em 1970,²⁰ significando a presença de qualquer doença adi-

cional em um paciente com uma determinada doença escolhida. A co-morbidade pode alterar o curso clínico de pacientes com o mesmo diagnóstico por afetar o tempo de detecção, antecipações prognósticas, seleções terapêuticas e pós-terapêuticas em relação à doença escolhida.²¹ Diferentes critérios diagnósticos, limitações de método, artefatos metodológicos dificultam o estudo dos mecanismos de co-morbidade da migrânea.²² São descritos os seguintes mecanismos de co-morbidade: Causal: Migrânea e depressão/ansiedade apresentam mecanismos onde a presença da doença escolhida causa ou predispõe à doença co-mórbida, isto é, a presença de uma doença é uma pré-condição necessária para a expressão da outra; ou as doenças co-mórbidas seriam manifestações diferentes dos mesmos fatores etiológicos de base. Por exemplo, efeitos pleiotrópicos dos mesmos genes poderiam levar à migrânea, depressão ou a uma combinação das duas, dependendo do *background* genético e de fatores intrínsecos e extrínsecos nos quais o gene é expresso. A doença e suas co-mórbidas podem representar manifestações alternativas do(s) mesmo(s) fator(es) ou diferentes estágios da mesma doença.^{24,25} Em 80% dos casos de co-morbidade, o início dos transtornos de ansiedade tenderam a preceder a migrânea. Em $\frac{3}{4}$ dos casos mórbidos, a depressão se seguiu à migrânea.

Pacientes com migrânea apresentam um risco aumentado para suicídio, primeiramente pela alta taxa de coexistência de transtornos afetivos, mas, em alguns tipos de migrânea, por exemplo, na migrânea com aura, esta associação é significativa independente da coexistência dos transtornos psiquiátricos.²⁴

Assim como a migrânea, a cefaléia tensional crônica e a cefaléia crônica diária apresentam co-morbidade importante com depressão e ansiedade, como as encontradas por nós, e muito semelhantes às de Mitsikostas e Thomas²⁶ e Guillem et al,²⁷ tendo os portadores de migrânea e cefaléias severas uma prevalência de depressão três vezes maior que a dos controles.

Nossos achados foram idênticos, sendo encontrado em relação à população em geral 12,5%²⁸ de pessoas com ansiedade e 81,6% nos pacientes portadores de cefaléias graves e 17,15%²⁹ deprimidos na população em geral versus 73,5% dos pacientes com cefaléia.

Se procurarmos como mecanismos de co-morbidade a fisiopatologia das doenças, saberemos que as causas específicas da patogenia da migrânea são desconhecidas, mas existem três fatores-chaves neste tipo de cefaléia:

Tabela 2
Avaliação de todos os pacientes quanto à depressão e ansiedade utilizando-se as escalas de Hamilton

Depressão	n°	%	Ansiedade	n°	%
Sem depressão (escore < 7)	23	26,5%	Sem ansiedade (escore < 5)	16	18,4%
Depressão leve (escore de 7 a 17)	37	42,5%	Ansiedade menor (escore de 6 a 14)	27	31,0%
Depressão moderada (escore de 18 a 24)	14	16,1%	Ansiedade maior (escore > 15)	44	50,6%
Depressão grave (escore > 25)	13	14,9%			

Tabela 3
Avaliação do quadro depressivo segundo o diagnóstico da cefaléia

Tipo de dor	Sem depressão	Depressão leve	Depressão moderada	Depressão grave
Migrânea sem aura (53 pacientes)	13 pacientes 24,5%	21 pacientes 39,6%	9 pacientes 17,0%	10 pacientes 18,9%
Migrânea com aura (5 pacientes)	1 paciente 20,0%	4 pacientes 40,0%	Nenhum paciente	4 pacientes 40,0%
Cefaléia tensional crônica (12 pacientes)	3 pacientes 25,0%	5 pacientes 42,0%	1 paciente 8%	3 pacientes 25,0%
Cefaléia crônica diária (6 pacientes)	Nenhum paciente	2 pacientes 33,3%	2 pacientes 33,3%	2 pacientes 33,3%

Tabela 4
Avaliação do quadro ansioso segundo o diagnóstico da cefaléia

Tipo de dor	Ausência de ansiedade	Ansiedade menor	Ansiedade maior
Migrânea sem aura (53 pacientes)	9 pacientes 17,0%	16 pacientes 30,0%	28 pacientes 53,0%
Migrânea com aura (5 pacientes)	Nenhum paciente	2 pacientes 40,0%	3 pacientes 60,0%
Cefaléia tensional crônica (12 pacientes)	2 pacientes 16,7%	2 pacientes 16,7%	8 pacientes 66,6%
Cefaléia crônica diária (6 pacientes)	Nenhum paciente	2 pacientes 33,4%	4 pacientes 66,6%

1. Vasos sangüíneos intracranianos extracerebrais dilatados levando à ativação das terminações sensoriais trigeminais perivasculares e iniciando a transmissão dolorosa para o cérebro;

2. Terminações nervosas ativadas liberando neuropeptídeos, levando à exacerbação do edema vascular (círculo vicioso) e a aumento da transmissão dolorosa;

3. Transmissão central da dor ativa a outras vias do sistema nervoso central, levando a náusea, fonofobia e fotofobia.²⁵

Este é o chamado sistema trigemino vascular onde o estímulo leva à ativação de receptores serotoninérgicos do tipo 5HT1b vasculares, que levam a transmissão dolorosa para o tálamo e córtex, com a sensação de dor, e receptores 5HT1d trigeminais levam a fotofobia e fonofobia. Pode-se hipotetizar, na neuropatologia da migrânea, que desencadeantes migranomatossos como comidas, hormônios, estresse, exposição à luz e som agindo sobre uma região “geradora” da migrânea no tronco cerebral (anormalidades genéticas dos canais iônicos dos neurônios afetando a excitabilidade das células desta região?) levam a disfunção no processamento de sinais dentro das vias envolvidas na modulação da dor de cabeça e da função crânio-vascular.²⁵

Os neurônios monoaminérgicos serotoninérgicos possuem receptores pré-sinápticos, chamados 5HT1a e 5HT1d, e pós-sinápticos chamados 5HT1a, 5HT2a, 5HT2c, 5HT3, 5HT4, 5HT5, 5HT6 e 5HT7.³⁰

O neurotransmissor chamado 5-hidroxitriptamina ou serotonina é sintetizado no corpo celular do neurônio, a partir do aminoácido precursor triptofano que é hidroxilado pela enzima triptofano hidroxilase para 5-hidroxitriptofano. O 5-hidroxitriptofano sofre descarboxilação pela enzima aminoácido descarboxilase transformando-se na 5-hidroxitriptamina (5HT) ou serotonina. A serotonina é estocada nas vesículas sinápticas. Quando ocorre a neurotransmissão, a serotonina é liberada na fenda sináptica, estimulando os receptores dos neurônios serotoninérgicos pós-sinápticos. Após a neurotransmissão, parte da serotonina é

recaptada para o neurônio pré-sináptico e parte é destruída pela enzima monoaminoxidase (MAO).³⁰

Receptores 5HT1a pré-sinápticos são auto-receptores localizados no corpo celular e nos dendritos, sendo denominados auto-receptores somatodendríticos. Os receptores 5HT1d são também auto-receptores, mas se localizam no terminal do axônio pré-sináptico e, portanto, são denominados auto-receptores terminais. Os auto-receptores detectam a presença de 5HT, modulando sua liberação.^{24,26}

A estimulação dos receptores 5HT1a pré-sinápticos tem efeito terapêutico sobre a depressão, transtornos da ansiedade e distúrbios alimentares. Os receptores 5HT1a pós-sinápticos têm função na regulação da temperatura e enviam sinais para outros neurônios.³⁰

Podemos prever conseqüências clínicas na ação sobre os receptores 5HT1a como ações antidepressivas, propriedades antiobsessivo-compulsivas, antipânico, antifobia social e antibulimia.³⁰

Existem receptores serotoninérgicos nos vasos sangüíneos, os receptores 5HT1b, que, quando estimulados, apresentam como efeito terapêutico constrição das artérias intracranianas dilatadas. Também são encontrados receptores serotoninérgicos do tipo 5HT1d nas terminações sensoriais do nervo trigêmeo, que ficam ao redor dos vasos sangüíneos e no núcleo caudalis do tronco cerebral. São receptores pré-sinápticos cuja função é inibir a liberação da serotonina, regulando a sua liberação. A estimulação desses receptores promove a normalização dos vasos sangüíneos e interrompe a transmissão dolorosa para o cérebro, tendo um efeito antimigrânea.^{25,30}

Sabemos, ainda, que a estimulação dos receptores serotoninérgicos 5HT2 produz efeito antidepressivo, aumento da ansiedade, aumento da temperatura, diminuição do funcionamento sexual, diminuição do sono, efeito anti-transtorno obsessivo-compulsivo, efeito antibulímico, alucinações, surto psicótico, diminuição ou aumento de ataques de pânico. O bloqueio destes receptores pelos novos antipsicóticos (risperidona, olanzapina) auxilia no controle dos quadros psicóticos.³⁰

Os receptores serotoninérgicos 5HT3 são encontrados não apenas nas vias do sistema nervoso central, como os centros da emese no tronco cerebral e nas vias para o hipotálamo, mas também externamente, como nos intestinos. Sua estimulação causa os seguintes efeitos clinicamente significativos: náusea, desconforto gastrointestinal, diminuição do apetite, diarreia, cefaléia.³⁰

Tanto do ponto de vista clínico quanto fisiopatológico, devemos estudar co-morbidade na migrânea porque a co-ocorrência das doenças pode complicar o diagnóstico, já que existe uma grande intersecção entre as moléstias associadas à ela.²¹ Além disso, a presença de co-morbidade tem implicações importantes para o tratamento. Em algumas circunstâncias pode-se tratar ambas as doenças com

a(s) mesma(s) droga(s), deve-se evitar o uso de medicamentos que, embora melhorem uma das condições pioram a outra (por ex. propranolol em migrânea e depressão), deve-se ajustar a dose medicamentosa para a necessária para o controle das duas doenças co-mórbidas.²¹

Os trabalhos encontrados na literatura não têm uma metodologia única, e alguns discutem ao mesmo tempo transtornos depressivos e ansiosos e transtornos de personalidade, dificultando a comparação. Outros abordam mudanças nos quadros depressivos e ansiosos com a cronificação da cefaléia ou a melhora pós-tratamento.

Mais estudos são necessários para a sistematização da abordagem diagnóstica, tratamentos medicamentosos, abordagem psicoterápica e prognóstico dos pacientes com cefaléia. Nosso intuito foi colaborar no alerta de quão frequentes são as associações destas doenças quando nos propomos a avaliá-las objetivamente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brandt J, Celentano D, Stewart W. Personality and emotional disorder in a community sample of migraine headaches sufferers. *Am J Psychiatry* 1990;147:303-308.
2. Ziegler DK, Rhodes RJ, Hassanein RS. Association of psychological measurements of anxiety and depression with headache history in a nonclinic population. *Research and Clinical Studies on Headache* 1978;6:123-135.
3. Merikangas KR, Stevens DE. Comorbidity of migraine and psychiatric disorders. *Neurologic Clinics* 1997;1(15):115-123.
4. Couch JR, Ziegler DK, Hassanein R. Evaluation of the relationship between migraine headache and depression. *Headache* 1975;15:41-50.
5. Moreno RA, Moreno DH. Escalas de depressão de Montgomery & Asberg (MADRS) e de Hamilton (HAM-D). *Rev Psiq Clin* 1998;25(5):262-272.
6. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959;32:50-55.
7. Wolff HG. Personality features and reactions of subjects with migraine. *Arch of Neurological Psychiatry* 1937;37:895-921.
8. Stewart W, Breslau N, Keck PE. Comorbidity of migraine and panic disorder. *Neurology* 1994;44(suppl 7):23-27.
9. Garvey MJ. Occurrence of headaches in anxiety disordered patients. *Headache* 1985;25:101-103.
10. Stewart WF, Linet MS, Celentano DD. Migraine headaches and panic attacks. *Psychosom Med* 1989;51:559-569.
11. Crisp AH, Kalucy RS, McGuinness B et al. Some clinical, social, and psychological characteristics of migraine subjects in the general population. *Postgrad Med J* 1977;53:691-697.
12. Breslau N, Davis GC. Migraine, physical health and psychiatric disorder: a prospective epidemiologic study in young adults. *J Psychiatr Res* 1993;27:211-221.
13. Breslau N, Merikangas K, Bowden CL. Comorbidity of migraine and major affective disorders. *Neurology* 1994;44(suppl7):17-22.
14. Merikangas KR, Angst J, Isler H. Migraine and psychopathology. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:849-853.
15. Merikangas KR, Risch NJ, Merikangas Jr et al. Migraine and depression: association and familial transmission. *J Psychiatr Res* 1988;22:119-129.
16. Merikangas KR, Merikangas JR, Angst J. Headache syndromes and psychiatric disorders: association and familial transmission. *J Psychiatr Res* 1993;27:197-210.
17. Breslau N, Davis GC. Migraine, major depression and panic disorder: a prospective epidemiologic study of young adults. *Cephalalgia* 1992;12:85-89.
18. Breslau N, Davis GC, Andreski P. Migraine, psychiatric disorders, and suicide attempts: an epidemiologic study of young adults. *Psychiatry Res* 1991;37:11-23.
19. Kaplan MH, Feinstein AR. The importance of classifying initial co-morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. *Journal of Chronic Disease* 1974;27:387-404.
20. Feinstein AR. The pretherapeutic classification of comorbidity in chronic disease. *J Chronic Dis* 1970;23:455-463.
21. Lipton RB, Silberstein SD. Why study the comorbidity of migraine? *Neurology* 1994;44(suppl.7):4-5.
22. Wittchen H. Critical issues in the evaluation of comorbidity of psychiatric disorders. *British J Psychiatry* 1996;168(suppl.30):6-16.
23. Merikangas KR, Merikangas JR, Angst J. Headache syndromes and psychiatric disorders: associations and familial transmission. *J Psychiatr Res* 1993;27:197-210.
24. Breslau N. Migraine, suicidal ideation, and suicide attempts. *Neurology* 1992;42:392-395.
25. Longmore J, Shaw D, Smith D, Hopkins R, McAllister JD, Sirinathsinghji DJS, Butler AJ, Hill RG. Differential distribution of 5HT1d and 5HT1b immunoreactivity within the human trigemino-cerebrovascular system: implications for the discovery of new antimigraine drugs. Merck Sharp & Dohme Research Laboratories, Neuroscience Research Centre, Eastwick Road, Harlow, Essex, UK; Department of Neurosurgery, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, UK. (1997).
26. Mitsikostas DD, Thomas AM. Comorbidity of headache and depressive disorders. *Cephalalgia* 1999;19(4):211-217.
27. Guillem E, Pelissolo A, Lepine JP. Mental disorders and migraine: epidemiologic studies. *Encephalie* 1999;25(5):436-442.
28. Andrade L, Lolio C, Gentil Filho V, Laurenti R. Epidemiologia dos transtornos mentais em uma área de captação da cidade de São Paulo, Brasil. *Rev Psiq Clinica* 1999;26:257-261.
29. Blazer DG, Kessler RC, Mcgonagle KA, Swartz MS. The prevalence and distribution of major depression in a natural community sample: the national comorbidity survey. *Am J Psych* 1994;151:979.
30. Stahl SM. *Psicofarmacologia. Bases neurocientíficas e aplicações clínicas.* MEDSI Ed. Médica e Científica Ltda, 1998.

Endereço para correspondência
 Dra. Tânia Maria da Silva Novaretti
 Rua Carlos Botelho, 520
 17516-190 – Marília-SP
 e-mail: novaretti@terra.com.br