



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Instituto de Medicina Social

Márcio Souto de Castro Longo

**Transtorno de Estresse Pós-Traumático e Comorbidades: Um estudo de
Base Populacional**

Rio de Janeiro

2016

Márcio Souto de Castro Longo

Transtorno de Estresse Pós-Traumático e Comorbidades: Um estudo de Base Populacional

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Epidemiologia.

Orientador Prof. Dr. Evandro da Silva Freire Coutinho

Co-orientadora Dra. Liliâne Maria Pereira Vilete

Rio de Janeiro

2016

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/CB/C

L856 Longo, Márcio Souto de Castro.
Transtorno de estresse pós-traumático e comorbidades: um estudo de base populacional /Márcio Souto de Castro Longo. – 2016.
73 f.

Orientador: Evandro da Silva Freire Coutinho.
Co-orientadora: Liliane Maria Pereira Vilete.

Dissertação (Mestrado) Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social.

1. Transtornos de estresse pós-traumático – Teses. 2. Comorbidade – Teses. 3. Grupos populacionais – Teses. 4. Saúde mental – Teses. I. Coutinho, Evandro da Silva Freire. II. Vilete, Liliane Maria Pereira. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Medicina Social. IV. Título.

CDU 616.89(81)

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Márcio Souto de Castro Longo

Transtorno de Estresse Pós-Traumático e Comorbidades: Um estudo de Base Populacional

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Epidemiologia.

Aprovada em 30 de março de 2016.

Orientador: Prof. Dr. Evandro da Silva Freire Coutinho

Instituto de Medicina Social - UERJ

Coorientadora: Dra. Liliane Maria Pereira Vilete

Universidade Federal do Rio de Janeiro. Instituto de Psiquiatria

Banca Examinadora: _____

Prof. Dra. Claudia Leite de Moraes

Instituto de Medicina Social - UERJ

Prof. Dr. Ivan Luiz de Vasconcelos Figueira

Universidade Federal do Rio de Janeiro. Instituto de Psiquiatria

Prof. Dr. William Berger

Universidade Federal do Rio de Janeiro. Instituto de Psiquiatria

Rio de Janeiro

2016

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Evandro Coutinho e à minha co-orientadora Liliane Vilete pela orientação nesse trabalho e nossas interessantes conversas.

À Prof Dra Claudia Leite de Moraes por suas orientações como primeira leitora da dissertação e como integrante da banca de qualificação e de defesa da dissertação.

Ao Prof Dr Ivan Figueira pela participação na banca de qualificação e de defesa da dissertação e suas orientações fundamentais para a condução do meu trabalho.

Aos demais professores do Departamento de Epidemiologia do Instituto de Medicina Social da UERJ, pelo que aprendi durante esse período e aos profissionais técnico-administrativos que garantem o ambiente de estudo do IMS.

Aos meus colegas da turma de 2014 do Mestrado de Epidemiologia, pela parceria no aprendizado e em especial ao Adelson Jantsch, Nelson Renna Jr, Laís Relvas, Rachel Cunha e Patrícia Amado.

Ao Instituto do Milênio “Saúde Mental e Violência” pelo imenso trabalho que fizeram e que possibilitou a geração dos dados sobre os quais trabalhei.

Aos meus queridos amigos pelo companheirismo ao longo dos anos e incentivo nessa empreitada.

Aos meus pais Paulo e Leila.

Aos meus irmãos Renato e Felipe.

RESUMO

LONGO, Márcio Souto de Castro. *Transtorno de Estresse Pós-Traumático e Comorbidades: Um estudo de Base Populacional*, 2016. 73 f. Dissertação de Mestrado em Saúde Coletiva – Epidemiologia – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2016.

Este trabalho tem como objetivo principal investigar os padrões de comorbidade entre o TEPT e outros transtornos psiquiátricos, mensurando a coocorrência deste com as categorias Depressão, Transtornos Ansiosos e Transtornos Relacionadas ao Álcool. Adicionalmente, investigaram-se diferenças nesses padrões por sexo. O estudo avaliou ainda a relação temporal na comorbidade do TEPT com os outros diagnósticos psiquiátricos. Os dados utilizados foram extraídos de um levantamento populacional feito nas duas maiores cidades do Brasil, São Paulo e Rio de Janeiro, entre 2007 e 2008, com 3744 entrevistados. A amostra tinha um leve predomínio do sexo feminino, sendo cerca de metade entre 15 e 34 anos. A maioria era casada, sendo a faixa de escolaridade predominante entre 9 e 12 anos de estudo. Cerca de 2/3 dos entrevistados estava empregada no momento da entrevista. Quanto à comorbidade, observamos que os diagnósticos de Depressão, Outros Transtornos Ansiosos e Transtornos Relacionadas ao Álcool são mais prevalentes na população com TEPT do que entre aqueles que não apresentam este transtorno mental. Quando os diagnósticos foram feitos pelos critérios da DSM-IV, 57% dos casos de TEPT apresentava comorbidade. Quando foram utilizados os critérios diagnósticos da CID-10, essa proporção subiu para 68%. A categoria que apresentou maior proporção de comorbidade, no conjunto de casos com TEPT, foi Outros Transtornos Ansiosos, em torno de 50%. No caso da Depressão, essa proporção foi de cerca de 30%, e nos Transtornos Relacionadas ao Álcool cerca de 8%. No tocante à relação temporal, o diagnóstico de Depressão tem distribuição razoavelmente uniforme, isto é, o início dos casos de Depressão ocorreu antes, depois ou no mesmo ano do início dos casos de TEPT. Quanto à comorbidade com os outros transtornos mentais investigados, há um predomínio do início anterior ao diagnóstico de TEPT, com aproximadamente 80% nos casos Outros Transtornos Ansiosos e 50% para Transtornos Relacionadas ao Álcool. A comorbidade do TEPT com outros transtornos mentais se mostrou elevada, mesmo quando investigada na população geral, e não em grupos específicos de pacientes. Esse achado é relevante na medida em que a comorbidade tem sido associada a maior gravidade, pior prognóstico e pior resposta às intervenções terapêuticas. Sendo assim, é importante que os cuidados na atenção a esses pacientes levem em consideração essa elevada comorbidade, visando a se adequar melhor ao perfil desses indivíduos. Além disso, é necessário que as amostras de pacientes selecionadas para estudos de fatores de risco e de eficácia de tratamentos incluam indivíduos com quadros de TEPT comórbidos com outros transtornos mentais, de modo a ser mais representativas do conjunto de casos.

Palavras-chave: Transtorno de estresse pós-traumático. Comorbidade. Estudo de base populacional.

ABSTRACT

LONGO, Márcio Souto de Castro. *Post-Traumatic Stress Disorder: a Population-Based Study*, 2016. 73 f. Dissertação de Mestrado em Saúde Coletiva – Epidemiologia – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2016.

This dissertation has as main objective to study patterns of comorbidity between PTSD and other psychiatric disorders, measuring its co-occurrence with other disorders as Depression, Anxiety Disorders and Alcohol Related Disorders. In addition, we studied differences in those patterns by gender. The study also evaluated the chronological relationship in between PTSD and other psychiatric disorders. The data used in the study came from population based enquiry done in Brazil's two largest cities, São Paulo and Rio de Janeiro, between 2007 and 2008, with 3744 respondents. The sample had a slight predominance of women, and half of the respondents aged between 15 and 34 years old. The majority were married and the most common range of years of schooling was between 9 and 12 years. About two thirds of the respondents were employed when interviewed. Concerning comorbidity with PTSD, we observed that the diagnosis of Depression, Other Anxiety Disorders and Alcohol Related Disorder was more prevalent in the population with PTSD than in the population without PTSD. When DSM-IV criteria were used, 57% PTSD cases had comorbid disorders, whereas, when ICD-10 criteria were used this proportion went up to 68%. The diagnosis that presented highest proportion of comorbidity with PTSD cases was Others Anxiety Disorders with about 50% overlap. In the case of Depression, this proportion was about 50% and in the case of Alcohol Related Disorders about 8%. Considering the temporal relationship, the diagnosis of Depression had fairly uniform distribution, having approximately the same proportion of cases with onset prior, subsequent, or in the same years of PTSD's onset. The other studied mental disorders initiated predominantly before the PTSD diagnosis comprising approximately 80% in the case of Other Anxiety Disorders and 50% in the case of Alcohol Related Disorders. Comorbidity between PTSD and other psychiatric disorders was found to be high, even when observed in a population-based study instead of a selected group of patients. This finding is relevant as comorbidity has been associated with severity, worst prognosis and poorer response to treatment. Therefore, clinical management of patients should take into account the high rates of comorbidity in PTSD in order to better suit treatment for those individuals. In addition, it is important for studies of risk factors and therapeutic trails to include patients with PTSD comorbid with other psychiatric disorders, in order to be more representative of cases in the wider population.

Key words: Post-traumatic stress disorder. Comorbidity. Population-based study.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 –	Comparativo da definição de evento traumático (critério A para o diagnóstico de TEPT) ao longo das classificações do DSM.....	13
Quadro 2 –	Demais critérios para o diagnóstico TEPT ao longo das classificações (DSM).....	14
Quadro 3 –	Critérios para o diagnóstico de TEPT pela CID – 10.....	16
Diagrama 1 -	Modelo meta-analítico de melhor ajuste	22
Quadro 4 –	Critérios para TEPT em diferentes edições do DSM, com destaque àqueles que se superpõem aos critérios de Depressão.....	25

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Características sociodemográficas da amostra por local.....	38
Tabela 2 –	Proporção de entrevistados expostos a diferentes eventos traumáticos, ao longo da vida, por local.....	40
Tabela 3 –	Prevalência de comorbidade e respectivos intervalos de confiança de 95% dos casos de TEPT, utilizando-se o critério diagnóstico da CID 10.....	43
Tabela 4 –	Prevalência de comorbidade e respectivos intervalos de confiança de 95% dos casos de TEPT, estratificadas por sexo. Critério diagnóstico da CID – 10.....	44
Tabela 5 –	Prevalência de Comorbidade dos casos de TEPT, utilizando-se o critério diagnóstico da DSM-IV.....	45
Tabela 6 –	Prevalência de comorbidade e respectivos intervalos de confiança de 95% dos casos de TEPT, estratificadas por sexo. Critério diagnóstico da DSM-IV.....	46
Tabela 7 –	Relação temporal entre os diagnósticos comórbidos, utilizando-se os critérios diagnósticos da CID -10.....	48
Tabela 8 –	Relação temporal entre os diagnósticos comórbidos, utilizando-se os critérios diagnósticos da DSM-IV.....	49

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACC	Córtex do Cíngulo Anterior
APA	<i>American Psychiatric Association</i>
CID	Classificação Internacional de Doenças
CIDI – 2.1	<i>Composite International Diagnostic Interview – Version 2.1</i>
CON	<i>Constraint</i>
dACC	Córtex Dorsal do Cíngulo Anterior
DALY	<i>Disability Adjusted Life Years</i>
GR	Receptor de Glicocorticóides
HPA	Hipotálamo-Pituitário Adrenal
IBOPE	Instituto Brasileiro de Opinião Pública e Estatística
mPFC	Córtex Frontal Infra-Medial
NEM	Emocionalidade Negativa
OMS	Organização Mundial de Saúde
PEN	Emocionalidade Negativa
SCID	<i>Structured Clinical Interview</i>
SIM	Sistema de Informações de Mortalidade
TEPT	Transtorno de Estresse Pós-Traumático
UNIFESP	Universidade Federal de São Paulo
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro
WMH	<i>World Mental Health</i>

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	12
1	COMORBIDADE	17
1.1	Comorbidade entre TEPT e Depressão	23
1.1.1	<u>Neuroimagem</u>	27
1.1.2	<u>Eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal</u>	28
1.1.3	<u>Bases moleculares e epigenéticas</u>	29
1.2	Comorbidade entre TEPT e Transtornos Relacionados ao Álcool	30
1.3	Comorbidade entre TEPT e Outros Transtornos de Ansiedade	31
2	JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS	32
3	MATERIAL E MÉTODOS	34
3.1	Amostragem	34
3.2	Coleta de dados	34
3.3	Variáveis e instrumentos utilizados na análise	35
3.4	Controle de qualidade	36
3.5	Análise estatística	36
3.6	Aspectos Éticos	37
4	RESULTADOS	38
4.1	Características da amostra	38
4.2	TEPT e Comorbidade	41
4.3	Relação Cronológica do TEPT e Outros Transtornos Comórbidos	47
5	DISCUSSÃO	50
	CONCLUSÃO	55
	REFRÊNCIAS	56
	ANEXO A – Parecer do Comitê de ética institucional.....	69
	ANEXO B – Termo de consentimento livre e esclarecido.....	71
	ANEXO C - DSM IV - Critérios Diagnósticos para - 309.81 Transtorno de Estresse Pós-Traumático (1994).....	72
	ANEXO D - CID-10 – F43.1 – Transtorno e estresse pós-traumático. (Critérios Diagnósticos para pesquisa) (1993).....	73

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) reconhece que o fardo de doenças mentais segue crescendo, com impactos significativos na saúde da população e consequências sociais e econômicas importantes (1). Em resposta a esta constatação a OMS publicou o *Mental Health Action Plan 2013-2020*, endossado pela Assembleia Mundial de Saúde (2013), com o objetivo de melhorar ações dos governos, aumentar a produção de evidências e promover a implementação de estratégias de prevenção (1).

Em países desenvolvidos, transtornos mentais já representam a principal causa de Anos de Vida Ajustados por Incapacidade (DALY, na sigla em inglês) (2) e no Brasil, transtornos mentais representam a segunda causa de DALYs sendo superada apenas por doenças cardiovasculares (WHO 2012). Causas externas (homicídio e acidentes) são, no Brasil, a quinta causa de mortalidade na população geral e a principal na faixa etária dos 15 aos 29 anos (SIM 2015) e estes incidentes não apenas acometem as vítimas diretas, mas têm também impacto importante de morbidade nos familiares, amigos e nas comunidades ao redor delas. Dentre estas morbidades se inclui o Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT), que é considerado como o principal e mais específico transtorno mental desencadeado por eventos traumáticos.

Eventos traumáticos são considerados como fator de risco importante para o sofrimento psíquico, reações a esses eventos são descritas desde a Antiguidade (3) e apresentam compreensões culturais bastante variadas (4). Entretanto, a categoria de TEPT é relativamente recente e foi incluída inicialmente no *Diagnostic and Statistical Manual* (DSM) desenvolvido pela *American Psychiatric Association* (APA) em 1980 na sua terceira edição (DSM-III). O diagnóstico foi mantido, com modificações, nas edições subsequentes, DSM-III-R (1987), DSM-IV (1994), DSM-IV-TR (2000), e DSM-5 (2013).

Para o diagnóstico do TEPT, é necessária a presença de um evento traumático (critério A), cuja definição e abrangência sofreram modificações ao longo das diversas edições do DSM (ver quadro 1) tornando o diagnóstico progressivamente mais inclusivo até o DSM-IV. Debates que precederam a elaboração da categoria do TEPT nos anos 1970 tinham como contexto o retorno de veteranos americanos da guerra do Vietnã (1955 – 1975). Inicialmente, a definição de evento traumático incluía-se na descrição “evento fora da faixa habitual de experiências humanas”. Isto se derivava do contexto inicial da elaboração do diagnóstico, que tinha a experiência de guerra como evento de referência e implicava, como um dos critérios, “culpa relacionada ao fato de ter sobrevivido ou ao comportamento necessário para

sobreviver” (Critério D – ver quadro 2) que faz alusão a esse tipo de experiência. Com as novas classificações, até o DSM-IV-TR, o TEPT passou progressivamente a incluir eventos mais abrangentes, assim como se constatou que eventos na população “civil” ou “urbana”, apesar de menos graves que aqueles relacionados à experiência de guerra, são mais representativos do total de casos (5,6). Outra modificação importante no critério A, a partir do DSM-IV, foi a necessidade de que o evento traumático viesse acompanhado de uma reação de “intenso medo, horror e impotência” (critério A2). Este critério foi mantido no DSM-IV-TR.

Quadro 1 - Comparativo da definição de evento traumático (critério A para o diagnóstico de TEPT) ao longo das classificações do DSM

DSM – III (1980)	DSM – III – R (1987)	DSM – IV (1994)	DSM – IV –TR (2000)	DSM – 5 (2013)
A. Existência de um estressor reconhecível que evocaria sintomas de estresse significativos em quase qualquer um.	A. Pessoa vivenciou um acontecimento que está fora da faixa habitual de experiências humanas e que seria acentuadamente doloroso para quase qualquer um, por exemplo, sérias ameaças à vida ou integridade física da pessoa; séria ameaça ou dano aos filhos, cônjuge, ou outro parente próximo e amigos; destruição súbita da casa ou da comunidade; ou ver outra pessoa que recentemente foi ou está seriamente traumatizada ou morta como resultado de um acidente ou violência física	A. Exposição a um evento traumático no qual os seguintes quesitos estiveram presentes:	A. Exposição a um evento traumático no qual os seguintes quesitos estiveram presentes:	A. Exposição a episódio concreto ou ameaça de morte, lesão grave ou violência sexual (1) Vivenciando (2) Testemunhando diretamente (3) Saber que evento violento ou acidente ocorreu a alguém próximo (4) Ser exposto de forma repetida a detalhes de evento violento
		(1) a pessoa vivenciou, testemunhou ou foi confrontada com um ou mais eventos que envolveram morte ou grave ferimento, reais ou ameaçados, ou uma ameaça à integridade física, própria ou de outros;	(1) a pessoa vivenciou, testemunhou ou foi confrontada com um ou mais eventos que envolveram morte ou grave ferimento, reais ou ameaçados, ou uma ameaça à integridade física, própria ou de outros;	
		(2) a resposta da pessoa envolveu intenso medo, impotência ou horror. Nota: Em crianças, isto pode ser expressado por um comportamento desorganizado ou agitado	(2) a resposta da pessoa envolveu intenso medo, impotência ou horror. Nota: Em crianças, isto pode ser expressado por um comportamento desorganizado ou agitado.	Obs: retirada a resposta de “medo, impotência ou horror”

Fonte: American Psychiatric Association (APA)

Obs: Os critérios estão resumidos para facilitar a comparação

Quadro 2 – Demais critérios para o diagnóstico TEPT ao longo das classificações do DSM (APA)

DSM – III (1980)	DSM – III – R (1987)	DSM – IV (1994)	DSM – IV –TR (2000)	DSM – 5 (2013)
B) Reviviscências (1/3)	B) Reviviscências (1/4)	B) Reviviscências (1/5)	B) Reviviscências	B) Reviviscências (1/5)
1) Recordações Intrusivas e recorrentes	1) Recordações Intrusivas e recorrentes	1) Recordações Intrusivas e recorrentes	1) Recordações Intrusivas e recorrentes	1) Recordações Intrusivas e recorrentes
2) Sonhos Recorrentes	2) Sonhos Recorrentes	2) Sonhos Recorrentes	2) Sonhos Recorrentes	2) Sonhos Recorrentes
3) Flashback	3) Flashback	3) Flashback	3) Flashback	3) Flashback
	4) Sofrimento psicológico intenso	4) Sofrimento psicológico intenso	4) Sofrimento psicológico intenso	4) Sofrimento psicológico intenso
		5) Reatividade fisiológica	5) Reatividade fisiológica	5) Reatividade fisiológica
C) Distanciamento afetivo (1/3)	C) Evitação e distanciamento afetivo (3/7)	C) Evitação e distanciamento afetivo (3/7)	C) Evitação e distanciamento afetivo (3/7)	C) Evitação (1/2)
1) Interesse diminuído	1) Esforço para evitar pensamentos e sentimentos	1) Esforço para evitar pensamentos e sentimentos	1) Esforço para evitar pensamentos e sentimentos	1) Esforço para evitar pensamentos e sentimentos
2) Distanciamento e estranhamento em relação aos outros	2) Esforço para evitar atividades	2) Esforço para evitar atividades	2) Esforço para evitar atividades	2) Esforço para evitar atividades
3) Afeto constrito	3) Incapacidade de recordar um aspecto importante do trauma	3) Incapacidade de recordar um aspecto importante do trauma	3) Incapacidade de recordar um aspecto importante do trauma	
	4) Interesse diminuído	4) Interesse diminuído	4) Interesse diminuído	D) Alterações na cognição no humor
	5) Distanciamento e estranhamento em relação aos outros	5) distanciamento e estranhamento em relação aos outros	5) distanciamento e estranhamento em relação aos outros	1) Incapacidade de recordar um aspecto importante do trauma
	6) Afeto constrito	6) Afeto constrito	6) Afeto constrito	2) Crenças negativas exageradas
	7) Sensação de um futuro encurtado	7) Sensação de um futuro encurtado	7) Sensação de um futuro encurtado	3) Crenças negativas distorcidas e culpa
				4) Emoções negativas persistentes
				5) Interesse diminuído
				6) distanciamento e estranhamento em relação aos outros
				7) Afeto constrito
D) Outros (2/6)	D) Hiperexcitabilidade (2/6)	D) Hiperexcitabilidade (2/5)	D) Hiperexcitabilidade (2/5)	E) Hiperexcitabilidade (2/6)
1)Resposta em sobressalto exagerada	1) Distúrbio do sono	1) Distúrbio do sono	1) Distúrbio do sono	1) Distúrbio do sono
2)Distúrbios do sono	2) Irritabilidade	2) Irritabilidade	2) Irritabilidade	2) Irritabilidade
3)Culpa relacionada ao evento	3) Dificuldade de concentração	3) Dificuldade de concentração	3) Dificuldade de concentração	3) Dificuldade de concentração
4)Memória prejudicada e dificuldade de concentração	4) Hipervigilância	4) Hipervigilância	4) Hipervigilância	4) Hipervigilância
5) Evitação de atividades	5) Resposta em sobressalto exagerada	5) Resposta em sobressalto exagerada	5) Resposta em sobressalto exagerada	5) Resposta em sobressalto exagerada
6) intensificação dos sintomas	6) Reatividade fisiológica			6) Comportamento imprudente e autodestrutivo
3/12 para fechar o diagnóstico	6/17 para fechar o diagnóstico	6/17 para fechar o diagnóstico	6/17 para fechar o diagnóstico	6/20 para fechar o diagnóstico

Fonte: American Psychiatric Association (APA)

Obs: Os critérios estão resumidos para facilitar a comparação

Azul: Critérios acrescentados em cada edição

Verde: Critério presente na primeira versão (DSM-III) retirado nas subsequentes e reintroduzido na última versão (DSM-5)

No DSM-5 o critério A2 foi retirado. Segundo a APA, a reação subjetiva ao evento foi retirada da classificação devido à evidência de que sintomas pós-traumáticos agudos são bastante heterogêneos e que a ênfase do DSM-IV e DSM-IV-TR em sintomas dissociativos era restritiva demais, além de não ter valor preditivo para desenvolvimento de TEPT (7). Outros estudos também evidenciaram que a eliminação deste critério não aumentava a prevalência do TEPT de forma significativa (8,9).

O critério de entrada (A1) também sofreu modificações na última classificação, principalmente no tocante a que tipos de eventos podem ser incluídos como evento traumático. Uma delas foi a restrição da definição de evento traumático indireto (10). O critério de entrada, no DSM-5, cita especificamente “Vivenciar diretamente (...)” (1), “Testemunhar diretamente (...)” (2) e restringe eventos indiretos ocorridos a familiares e amigos próximos a “evento violento ou acidental” (3) e no caso de desconhecidos à “exposição repetitiva ou extrema a detalhes do evento” como cadáveres e restos de corpos humanos (4). A possibilidade de inclusão de “morte de familiar ou pessoa próxima” não violenta como evento traumático foi excluída, apesar de ser o trauma mais prevalente na população pelos critérios do DSM-IV e DSM-IV-TR (11).

Os demais sintomas necessários para o diagnóstico do TEPT pelos critérios de classificação do DSM-III ao DSM-IV-TR eram divididos em três agrupamentos (“B”, “C” e “D”). O primeiro é formado por sintomas de “revivescência”, o segundo de “evitação/distanciamento afetivo” e o terceiro referente à “hiperexcitabilidade” (ver quadro 2). No DSM-5, houve uma reformulação com a proposição de quatro agrupamentos. Os três anteriores foram mantidos e um novo agrupamento denominado “alterações da cognição e do humor” foi incluído.

O número de critérios necessários para se fazer o diagnóstico passou de seis em 17 no DSM-IV-TR para seis em 20 no DSM-5. Além dessa alteração, o diagnóstico saiu do grupo de Transtornos de Ansiedade para o de Transtornos Relacionados a Trauma e a Estressores. Em um estudo com 512 adolescentes sobreviventes do terremoto do L’Aquila (2009), Carmassi *et al.* não encontraram diferenças significativas na prevalência de TEPT ao se utilizar critérios do DSM-IV ou do DSM-5. Entretanto, a concordância foi de 87.1% e a maior parte da inconsistência entre diagnósticos foi devida ao critério C (evitação) (12).

Além do DSM, a Classificação Internacional de Doenças (CID) – 10 (1993), desenvolvida pela Organização Mundial de Saúde (OMS), também incluiu o diagnóstico, porém sendo muito baseado na definição do DSM-III e DSM-III-R sem diferenças conceituais significativas (Quadro 3). A CID-10 também inclui a categoria “Reação aguda ao estresse”

(CID-10-F43.0) que descreve uma reação peritraumática com predomínio de sintomas dissociativos e considerada como preditor de TEPT. A descrição é semelhante ao Critério A2 (DSM-IV e DSM-IV-TR), porém é um diagnóstico separado e não um critério diagnóstico da categoria do TEPT. Nos quadros 2 e 3 pode-se ver a evolução dos critérios dentro do DSM e os critérios diagnósticos da CID-10, respectivamente.

Quadro 3 – Critérios para o diagnóstico de TEPT pela CID – 10 (OMS - 1993)

CID – 10 (1993)
A) exposição a situação ou evento estressor (de curta ou longa duração) de natureza excepcionalmente ameaçadora ou catastrófica, que provavelmente provocaria estresse em qualquer um
B) Revivescências : (Requer apenas 1 sintoma dos citados) - Persistente rememoração e/ou revivescência do estressor por, flashbacks intrusivos, memórias vívidas, sonhos recorrentes ou por vivência de estresse quando exposto a circunstâncias parecidas ou associadas ao estressor.
C) Evitação concreta ou preferida a circunstâncias semelhantes ou associadas com o estressor (não presentes antes do estressor)
D) Apresentar 1 ou 2 (1) Inabilidade de lembrar, parcial ou completamente, de alguns aspectos importantes do período em que se esteve exposto ao estressor. (2) Sintomas persistentes de aumento de sensibilidade fisiológica e excitabilidade (não presentes antes da exposição ao estressor) evidenciáveis por a) Dificuldade em iniciar ou manter o sono b) Irritabilidade e crises de raiva c) Dificuldade de concentração d) Hipervigilância e) Resposta em sobressalto exagerada
E) Critério B, C e D todos ocorreram pelo menos seis meses após o evento estressor ou após o final do período de estresse (Em alguns casos em que o início foi acima de seis meses, pode-se incluir, mas isto deve ser claramente especificado).

Fonte: Organização Mundial de Saúde (OMS – 1993)

1 COMORBIDADE

O diagnóstico de TEPT é um dos que mais apresenta superposição com outras categorias, o que, se por um lado leva a questionamentos quanto à especificidade desta categoria diagnóstica (13), por outro sugere que o trauma seja um fator de risco comum a diversos transtornos mentais (14).

Comorbidades se apresentam como um problema conceitual tanto para a clínica quanto para pesquisa em psicopatologia (15). Como se deve tratar pacientes que apresentam diferentes combinações de diagnósticos simultâneos? Como pesquisar tratamentos para casos de comorbidade?

O termo comorbidade foi primeiramente introduzido em um artigo publicado por Feinstein em 1970 no *Journal of Chronic Diseases* (16). O autor descrevia comorbidade como qualquer doença adicional que um paciente apresente além da doença principal. A proposta por trás do conceito era a de aumentar a precisão da classificação para auxiliar a produção de estatísticas, cujas falhas em classificar comorbidades levavam à geração de dados enviesados de causas de mortalidade na população (17). O conceito de Feinstein é bastante amplo e permite que se considere como comorbidade qualquer outro fenômeno clínico relevante, mesmo que não seja doença propriamente dita, como sintomas clínicos isolados (náusea, cefaleia, etc.) ou até gravidez. Entretanto, há uma diferença quando se pensa em comorbidade em pacientes individuais em um cenário clínico. Por exemplo, um médico de família que se depara com um paciente apresentando hipertensão e depressão deve abordar os dois problemas.

No entanto, no caso da pesquisa em psicopatologia, o interesse vai além do mero fato de um paciente apresentar duas morbidades simultaneamente. O que captura o interesse da pesquisa epidemiológica em comorbidade é o fato de que uma pessoa que apresenta um diagnóstico é mais propensa a preencher critérios para outro diagnóstico do que se esperaria por mero acaso (15). Deste modo, a comorbidade compreende o fenômeno da correlação, mas ao mesmo tempo pode compreender o simples fato de uma pessoa apresentar dois diagnósticos simultaneamente sem que haja nenhuma relação entre os dois.

A distinção entre mera coocorrência e correlação é conceitualmente importante e o termo comorbidade pode se referir a ambos os fenômenos. O conceito de comorbidade, proposto inicialmente para doenças somáticas, ganhou notoriedade no campo da psiquiatria e psicologia a partir do final dos anos 1980 e início dos anos 1990 (18), provavelmente resultado da publicação do DSM-III (1980) e posteriormente do DSM-III-R(1987).

Entretanto, a transposição do termo comorbidade da medicina para psicopatologia gerou algumas imprecisões. Vella *et al.* (19) discutem sobre o fato de que inicialmente o termo designaria a ocorrência de duas doenças com etiopatogênias diferentes enquanto que em psiquiatria e psicologia ela seria um artefato por diversas razões como: (i) uso inadequado da expressão para designar superposição de sintomas e não doenças, (ii) excesso de fragmentação das síndromes clássicas em diagnósticos diferentes e (iii) excesso de categorias diagnósticas.

A ideia de doenças distintas corresponde mais ao conceito original de Feinstein (1970), pois ele acrescenta que a constatação de causas diferentes para os transtornos é necessária para a utilização do termo. Lilienfeld (1994) propôs que se utilizasse o termo “coocorrência” e “covariação” como sendo mais precisos para descrever o fenômeno. Entretanto, um número de autores considera que abandonar o termo “comorbidade” acabaria com a discussão sobre o tema que tem fomentado o ímpeto para pesquisa sobre validade das categorias diagnósticas (15).

A força tarefa de elaboração do DSM-III, classificação que inaugurou a categoria do TEPT, tinha uma abordagem que visava à construção de categorias diagnósticas como entidades distintas, bem delimitadas e que se restringisse às descrições “no menor grau de inferência possível” (20). Tal abordagem foi à época chamada de Neo-Kraepelinismo, pois era atribuída a Emil Kraepelin (1856 – 1926), psiquiatra da escola alemã, que também ressaltava a importância da criação de uma classificação com ênfase em descrições objetivas (20,21).

Além da inclusão de critérios operacionalizáveis, uma das regras iniciais desses sistemas era de que “um mesmo sintoma não poderia aparecer em mais de um transtorno” (22). Esta regra, não somente não foi cumprida integralmente (ver Quadro 4) como também pode ser questionada quanto a sua utilidade. Mario Maj (2005) questiona se não seria por esta razão que ansiedade não pôde ser incluída como um sintoma da depressão, uma vez que aquela está frequentemente associada a esta. A ansiedade poderia ser um especificador para a depressão, assim como delírios podem ser incluídos no diagnóstico depressão (depressão psicótica) (23). De fato, a promessa de se construir categorias distintas não se cumpriu, de modo que tanto o DSM-III quanto suas revisões subsequentes, caracterizaram-se pela abundância em superposição diagnóstica.

Outro aspecto a se considerar, tanto no DSM quanto na CID-10, seria o limitado número de regras hierárquicas. A princípio, essas se restringem ao critério de exclusão que estabelece que um sintoma de certo diagnóstico não deve “ser mais bem explicado por outro”.

As descrições clássicas dos transtornos mentais proviam um conceito de conjunto (*Gestalt*) de cada entidade diagnóstica que é menos claro nas definições operacionalizadas atuais. A visão de conjunto provia um conceito central em torno do diagnóstico, o que propiciava a hierarquização ao invés de adição de diagnósticos (23,24). Devido à nossa compreensão ainda muito limitada sobre a etiopatogenia dos transtornos psiquiátricos, tampouco fica claro se comorbidade indica a presença de manifestações múltiplas de uma única entidade clínica ou se há relação causal entre os diagnósticos comórbidos (23). Por essas razões, as comorbidades podem, em certos casos, ser entendidas como uma consequência da forma de classificar os transtornos mentais inaugurada pelo DSM-III e mantida até o DSM-5.

Por outro lado, o uso de critérios operacionais explícitos para transtornos mentais revolucionou o diagnóstico psiquiátrico, e permitiu o desenvolvimento de entrevistas estruturadas que passaram a ser usadas em pesquisas com amostragem populacional ampla. A geração de dados epidemiológicos possibilitada por tais entrevistas estruturadas e esforços para entender como implementar o critério de exclusão, tornaram evidente o fenômeno da comorbidade (15). Estudos populacionais mais abrangentes, como o National Comorbidity Survey (1990 – 1992) baseado no DSM-III, e a sua replicação 10 anos após (2001-2003) baseada em critérios do DSM-IV, evidenciaram de forma inequívoca que transtornos mentais co-ocorrem em uma frequência mais alta do que se esperaria por mera variação aleatória (5,6).

A alta prevalência e a importância das comorbidades têm impulsionado a produção de publicações abordando o tema. A raridade dos casos que apresentam critérios para apenas um diagnóstico sinaliza a necessidade de se repensar a forma como entendemos e classificamos a psicopatologia (15). Os estudos que têm abordado a ocorrência de comorbidade, no entanto, utilizam populações específicas como pacientes ambulatoriais e veteranos de guerra, havendo poucos estudos populacionais.

O *World Mental Health (WMH) Surveys Initiative* (2001 – 2012) da OMS ajudou a coordenar e financiar estudos de base-populacional em 28 países no mundo todo. O estudo teve enfoque em cidades grandes em todos estes países (WMH 2005) e geraram um grande número de publicações (aproximadamente 796, até 2015) nos quais 32 abordam o TEPT e apenas dois exploram o tema da comorbidade, apesar de secundariamente (25,26). Nenhum dos artigos que constam na lista de publicações aborda especificamente o tema TEPT e Comorbidade.

No caso do TEPT, há especificidades em relação ao padrão de comorbidade. Como alguns autores argumentam, há principalmente quatro mecanismos propostos para explicar o fenômeno de comorbidade no TEPT(27,28).

O *primeiro mecanismo* propõe que a existência prévia de outros transtornos psiquiátricos pode elevar o risco de TEPT, ao aumentar a probabilidade de exposição aos eventos traumáticos. Especula-se que abuso de substância aumentaria o risco de TEPT por estar associado ao estilo de vida com maior risco de exposição à violência (28). Em um estudo australiano que analisou a comorbidade entre TEPT e abuso de substâncias, constatou-se maior probabilidade de se experimentar eventos traumáticos em usuários de opiáceos e anfetaminas do que usuário de álcool, mas que provavelmente esta associação é explicada pela forma como essas substâncias são vendidas (29). Do mesmo modo, há evidências de que o histórico de depressão maior também aumenta o risco de exposição a eventos traumáticos (30) e a eventos estressores na vida (31). Estudos que evidenciam a presença de depressão precedendo o TEPT na presença de comorbidade também vão no mesmo sentido (32).

De acordo com o *segundo mecanismo*, o TEPT aumentaria o risco de ocorrência de outros transtornos psiquiátricos, assim como aumentaria o risco de abuso de substância para lidar com sintomas de TEPT (28). A hipótese de que as comorbidades são derivadas do TEPT também é apoiada por estudos que demonstram que muitos casos de Depressão e de Transtornos Ansiosos foram secundários ao TEPT (5,33,34).

O *terceiro mecanismo* atribui a associação a mecanismos não causais entre os transtornos, sendo apenas reflexo de fatores genéticos e ambientais comuns ao TEPT e às comorbidades. Há fatores genéticos em comum entre TEPT e abuso de substância (35,36). Traços de personalidade (principalmente neuroticismo) e história familiar de depressão podem estar independentemente associados ao desenvolvimento de TEPT, assim como ao desenvolvimento de depressão (30,37). Um dos fatores de risco atribuídos tanto ao TEPT quanto a outros transtornos psiquiátricos é a própria exposição ao trauma (38,39). Eventos traumáticos que desencadeiam o TEPT também provocariam uma predisposição a outras doenças (40). Apesar de o TEPT ter sido inicialmente definido como o transtorno específico de vítimas de eventos traumáticos e estressores, o trauma também é fator preditor para outros tipos de transtornos e agravos de saúde (41). De acordo com essa hipótese, algumas vítimas de trauma desenvolveriam TEPT enquanto outras desenvolveriam depressão, abuso de substância ou outros transtornos de ansiedade de acordo com predisposições anteriores (28). Deste modo, a comorbidade de TEPT com outros transtornos mentais refletiria a coocorrência de vulnerabilidades distintas (40,42). Esta hipótese se originou da observação de altas taxas de

diferentes transtornos em vítimas de trauma (28). Por exemplo, taxas de depressão são mais elevadas em pacientes expostos a trauma admitidos na emergência hospitalar (43). De modo semelhante, em Nova Iorque foi evidenciada uma elevação de taxas de depressão equivalente às taxas de TEPT nos meses após os ataques às torres gêmeas em 11 de setembro de 2001(44).

O *quarto mecanismo* atribui a comorbidade entre TEPT e outros Transtornos a uma mera superposição de sintomas sendo, portanto, um artefato da classificação diagnóstica (27). Esta hipótese é apoiada por alguns estudos que não evidenciam diferença entre que pacientes com depressão e TEPT comórbidos se comparados a paciente com apenas TEPT no que concerne gravidade (45,46) prejuízo funcional (47) ou resposta a tratamento (48).

A coocorrência de diagnósticos é considerada um reflexo da estrutura fundamental do transtorno mental (49). Alguns padrões de comorbidade têm sido associados a traços de personalidade subjacente como é o caso das dimensões denominadas “internalizante” e “externalizante” (50). Estudos recentes sugerem que a covariação de ansiedade e depressão pode ser atribuída ao fator comum “internalizante” que, em vários estudos, também é subdividida em medo (ex: pânico e fobias) e “aflição” (*distress*) (ex: depressão e ansiedade generalizada) (15). Nos mesmos estudos, um segundo fator, denominado “externalizante”, é considerado como subjacente à frequente coocorrência de abuso de substância e personalidade antissocial (15).

O eixo internalizante/externalizante é ligado a dimensões subjacentes de personalidade como “Emocionalidade negativa” (*NEM* da sigla em inglês – indica disposição a afetos e emoções negativas como ansiedade e raiva), “Emocionalidade positiva” (*PEM* – da sigla em inglês – indica capacidade de experimentar emoções positivas e tendência a envolvimento ativo em ambientes sociais e de trabalho) e “Constraint” (*CON* da sigla em inglês - inversamente associado à impulsividade e tendência a se envolver em comportamento de risco e não concordância com valores tradicionais) (51)

O traço *NEM* tem sido conceituado como substrato de temperamento primário para transtornos internalizantes. Dentro do eixo “internalizante”, que se subdivide nos eixos aflição (*distress*) e medo (ver diagrama 1), apresentar baixo traço *PEM* é associado ao eixo *aflição* e é largamente conceituado como fator de vulnerabilidade para Depressão que o distinguiria dos Transtornos de Ansiedade. Apresentar baixo *CON* tem sido considerado como a fundação primária de temperamento ligada aos transtornos externalizantes (49)

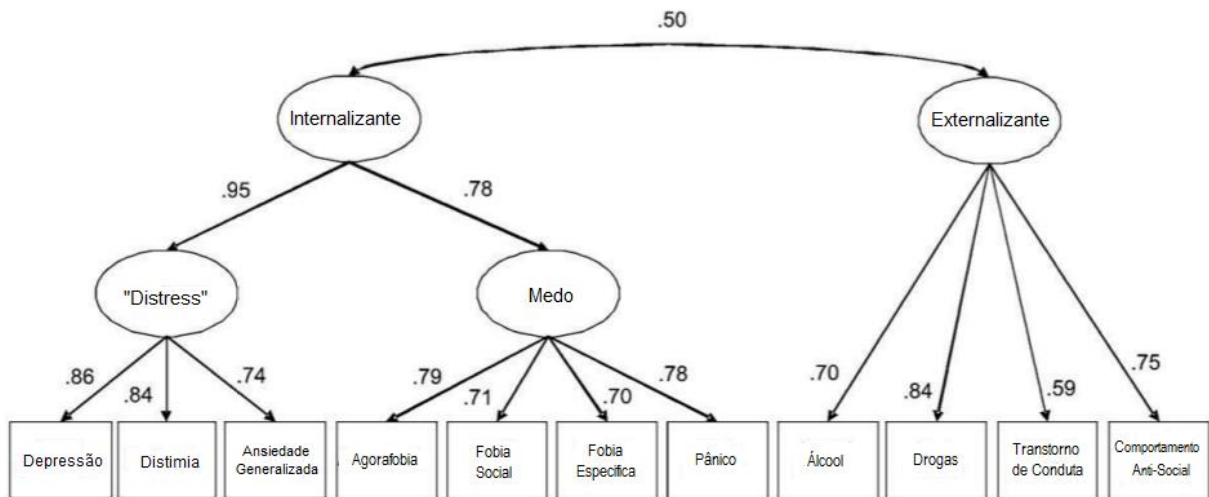


Diagrama 1 – Modelo meta-analítico de melhor ajuste

Fonte: Krueger RF& Markon KE 2006

O postulado principal dos autores é de que o padrão de comorbidade no TEPT é resultado do estresse traumático operando em vulnerabilidades ligadas ao temperamento que desencadeiam um espectro variado de psicopatologias (49). Alguns desses padrões são corroborados também por estudos com análise de classe latente (52).

TEPT é um transtorno único no sentido de que está associado às duas dimensões (internalizante e externalizante), e tem o seu padrão de comorbidade modulado pelas mesmas (53,54). O modelo explicativo calcado na personalidade prévia se enquadra no terceiro mecanismo, explicitado acima, que argumenta em favor da presença de fatores anteriores ao surgimento dos transtornos comórbidos e que predis põem o indivíduo a apresentar ambos os diagnósticos.

1.1 Comorbidade entre TEPT e Depressão

A superposição de ambos os diagnósticos é consistente em diversos levantamentos epidemiológicos. Em um dos primeiros levantamentos feitos após o surgimento do DSM-III, em 1985 na Carolina do Norte (55), foi encontrada uma superposição entre TEPT e Depressão de apenas 4%. Entretanto, Shore *et al.* (56), em um levantamento feito na população exposta à erupção do Monte Saint Helens no estado de Washington (1980), encontraram uma associação de 51% igualmente usando o DSM-III como instrumento diagnóstico. Em dois outros grandes estudos nacionais nos Estados Unidos – National Comorbidity Survey – feitos em 1990 (DSM-III-R) e em 2005 (DSM-IV), Kessler *et al.* encontraram uma associação de 51 e 48% respectivamente.

Galatzer-Levy *et al.* (2013) exploraram a questão da comorbidade do TEPT através de modelos de classes latentes e encontraram três padrões comuns de comorbidade: o primeiro grupo apresentaria uma baixa comorbidade, mas associado à Depressão; um segundo grupo com alto risco de comorbidade com Depressão e Ansiedade; e um terceiro grupo com alto risco de múltiplas comorbidades, englobando Depressão, Ansiedade e Dependência de Substâncias. Os autores assinalam ainda que mesmo o grupo de baixa comorbidade era associado em 30% à depressão. Não observaram uma classe pura de TEPT, que seria caracterizada por baixa probabilidade de qualquer outro transtorno mental, e isto é consistente com modelos teóricos e empíricos que sugerem que há fatores de vulnerabilidade compartilhados entre TEPT e Depressão (52).

Há duas hipóteses principais para se explicar a superposição entre os dois diagnósticos. A primeira é de que ela expressaria a imprecisão diagnóstica da classificação, causada pelo aumento progressivo do número de critérios do TEPT no DSM (53). No entanto, Janine Flory e Rachel Yehuda (53) discutem a hipótese de que a comorbidade TEPT e Depressão constitui uma categoria diagnóstica específica.

Os argumentos contra o conceito de TEPT associado à Depressão como um subgrupo distinto baseiam-se, principalmente, na constatação de uma superposição de sintomas de ambos os diagnósticos na classificação (53), como se pode ver no quadro 3. Desde o surgimento do DSM – III (1980) até o DSM – 5 (2013) os critérios para Depressão se mantiveram relativamente constantes. O número de sintomas permaneceu em nove dentre os quais cinco são necessários para se fechar o diagnóstico. A única mudança significativa foi a obrigatoriedade de se apresentar humor depressivo no DSM-III que, posteriormente, a partir do DSM-III-R, passou a poder ser substituído por anedonia. Por outro lado, o TEPT, que

inicialmente tinha 12 critérios (DSM-III), passou para 17 no DSM-IV e 20 no DSM-5. O diagnóstico também foi removido do grupo de transtornos de ansiedade e foi colocado em uma seção separada de Transtornos Relacionados ao Trauma e ao Estresse. O quadro 3 mostra em vermelho os sintomas de TEPT que se superpõem a sintomas de depressão. Anedonia (interesse diminuído), distúrbios do sono, problemas de memória e concentração se mantiveram praticamente os mesmos ao longo das classificações. A culpa, que consta no DSM-III, mas não nas versões subsequentes, volta a ser incluída no DSM-5.

Apesar da variação na superposição de sintomas, a comorbidade de TEPT com Depressão não se modificou significativamente entre as classificações mantendo-se em torno de 50% na maioria dos estudos epidemiológicos. Há evidências de que a associação dos dois diagnósticos tem características diferentes que ambos isoladamente (53).

Quadro 4 – Critérios para TEPT em diferentes edições do DSM (APA), com destaque àqueles que se superpõem aos critérios de Depressão.

DSM – III (1980)	DSM – III – R (1987)	DSM – IV (1994)	DSM – IV –TR (2000)	DSM – 5 (2013)
B) Reviviscências (1/3)	B) Reviviscências (1/4)	B) Reviviscências (1/5)	B) Reviviscências (1/5)	B) Reviviscências (1/5)
1) Recordações Intrusivas e recorrentes	1) Recordações Intrusivas e recorrentes	1) Recordações Intrusivas e recorrentes	1) Recordações Intrusivas e recorrentes	1) Recordações Intrusivas e recorrentes
2) Sonhos Recorrentes	2) Sonhos Recorrentes	2) Sonhos Recorrentes	2) Sonhos Recorrentes	2) Sonhos Recorrentes
3) Flashback	3) Flashback	3) Flashback	3) Flashback	3) Flashback
	4) Sofrimento psicológico intenso	4) Sofrimento psicológico intenso	4) Sofrimento psicológico intenso	4) Sofrimento psicológico intenso
		5) Reatividade fisiológica	5) Reatividade fisiológica	5) Reatividade fisiológica
C) Distanciamento afetivo (1/3)	C) Evitação e distanciamento (3/7)	C) Evitação e distanciamento (3/7)	C) Evitação e distanciamento (3/7)	Evitação (1/2)
1) Interesse diminuído	1) Esforço para evitar pensamentos e sentimentos	1) Esforço para evitar pensamentos e sentimentos	1) Esforço para evitar pensamentos e sentimentos	1) Esforço para evitar pensamentos e sentimentos
2) Distanciamento e estranhamento em relação aos outros	2) Esforço para evitar atividades	2) Esforço para evitar atividades	2) Esforço para evitar atividades	2) Esforço para evitar atividades
3) Afeto constrito	3) Incapacidade de recordar um aspecto importante do trauma	3) Incapacidade de recordar um aspecto importante do trauma	3) Incapacidade de recordar um aspecto importante do trauma	
	4) Interesse diminuído	4) Interesse diminuído	4) Interesse diminuído	Alterações na cognição no humor
	5) distanciamento e estranhamento em relação aos outros	5) distanciamento e estranhamento em relação aos outros	5) distanciamento e estranhamento em relação aos outros	1) Incapacidade de recordar um aspecto importante do trauma
	6) Afeto constrito	6) Afeto constrito	6) Afeto constrito	2) Crenças negativas exageradas
	7) Sensação de um futuro encurtado	7) Sensação de um futuro encurtado	7) Sensação de um futuro encurtado	3) cognições distorcidas e culpa
				4) Emoções negativas persistentes
				5) Interesse diminuído
				6) Distanciamento e estranhamento em relação aos outros
				7) Afeto constrito
D) Outros (2/6)	D) Hiperexcitabilidade (2/6)	D) Hiperexcitabilidade (2/5)	D) Hiperexcitabilidade (2/5)	Hiperexcitabilidade (2/6)
1) Hipervigilância e sobressaltos	1) Distúrbio do sono	1) Distúrbio do sono	1) Distúrbio do sono	1) Distúrbio do sono
2) Distúrbios do sono	2) Irritabilidade	2) Irritabilidade	2) Irritabilidade	2) Irritabilidade
3) Culpa relacionada ao evento	3) Dificuldade de concentração	3) Dificuldade de concentração	3) Dificuldade de concentração	3) Dificuldade de concentração
4) Memória prejudicada e dificuldade de concentração	4) Hipervigilância	4) Hipervigilância	4) Hipervigilância	4) Hipervigilância
5) Evitação de atividades	5) Resposta em sobressalto	5) Resposta em sobressalto	5) Resposta em sobressalto	5) Resposta em sobressalto
6) intensificação dos sintomas	6) Reatividade fisiológica			6) Comportamento imprudente e autodestrutivo
3/12 para fechar o diagnóstico	6/17 para fechar o diagnóstico	6/17 para fechar o diagnóstico	6/17 para fechar o diagnóstico	6/20 para fechar o diagnóstico

Fonte: American Psychiatric Association (APA)

Obs: Os critérios estão abreviados para facilitar a comparação e não consta o critério A (evento traumático) para o TEPT

Vermelho: Critérios para TEPT que se sobrepõem à Depressão.

No tocante à fenomenologia da comorbidade, há evidências de que indivíduos com TEPT e Depressão apresentam maior nível de sofrimento e prejuízo funcional (57–59). Há também pior funcionamento cognitivo (60) e maior risco de suicídio do que entre pacientes com apenas TEPT (58,61). Abaixo serão apresentadas evidências, através de dados referentes aos fatores de risco e aspectos biológicos, consistentes com a hipótese de que TEPT e Depressão são categorias distintas, e que a associação entre ambas também forma outra categoria distinta.

Como discutido anteriormente, padrões de comorbidade têm sido associados a traços de personalidade latente, como é o caso das dimensões internalizante e externalizante (50). Pesquisas em estrutura latente de personalidade indicam que indivíduos com altos níveis de “emocionalidade negativa” (NEM) e baixos níveis de “emocionalidade positiva” (PEM) têm maior tendência a apresentar diagnóstico comórbido com depressão (49,62). Deste modo, quando TEPT e depressão coocorrem pode-se tratar de uma expressão de vulnerabilidade relacionada à dimensão internalizante do subtipo “distress”(53).

A presença de baixos níveis de afeto positivo e altos níveis de afeto negativo também pode ser descrita como *Neuroticismo*. Indivíduos com este traço de personalidade tendem a reagir a fatores estressores com ansiedade, preocupação, irritabilidade e tristeza. Tais sentimentos são mais pronunciados quando associados a situações estressoras como a perda, ameaça ou frustração (63). Corroborando este ponto de vista, Spinhoven *et al.* examinaram a relação de neuroticismo e extroversão nas taxas de TEPT e Depressão em um estudo longitudinal com mais de 2400 adultos. Os resultados mostraram que altos níveis de neuroticismo e baixos níveis de extroversão eram associados ao desenvolvimento de TEPT e Depressão quatro anos depois. Por outro lado, pessoas com TEPT e personalidade externalizante, caracterizada por impulsividade, não apresentavam propensão a desenvolver Depressão (64).

Outro fator de risco importante para a coocorrência de TEPT e Depressão é a exposição à adversidade e abuso na infância. No estudo feito por Spihoven e colaboradores (64) é descrita a associação entre neuroticismo/baixa extroversão e desenvolvimento de TEPT associado à Depressão. Este efeito foi totalmente explicado por relatos retrospectivos de abuso sexual e físico na análise multivariada. Resultado semelhante foi encontrado por Hovens *et al.* (65) que constataram uma associação entre abuso físico na infância e comorbidade TEPT + Depressão em uma população de adultos. Por outro lado, pessoas com

apenas diagnóstico de depressão relataram negligência e abuso psicológico. Deste modo abuso físico e sexual poderia ser um fator de risco para a associação TEPT e Depressão.

Há uma série de estudos que diferenciam TEPT de Depressão biologicamente em aspectos de neuroimagem, do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal e em bases moleculares. Os estudos citados abaixo não abordam a coocorrência de TEPT e Depressão, mas ao diferenciá-los corrobora a ideia de que a comorbidade não seria mero artefato da classificação, mas sim a simultaneidade de dois transtornos que se diferenciam e co-ocorrem em função de fatores específicos.

1.1.1 Neuroimagem

Em um estudo de gêmeos, Gilbertson *et al.* (2002) compararam gêmeos monozigóticos com 17 pares em que um dos gêmeos apresentava TEPT e 23 pares gêmeos em que ambos não apresentavam TEPT. Foram encontrados tamanhos de hipocampo semelhantes entre os gêmeos, assim como uma relação inversa entre volume do hipocampo e gravidade do TEPT, o que leva a concluir que um menor volume é um fator de risco prévio para TEPT em face de um trauma (66). Em outro estudo feito com a mesma amostra de gêmeos, Shinet *et al.* (67) encontraram que atividade metabólica basal aumentada no Córtex do Cíngulo Dorsal Anterior (dACC, na sigla em Inglês) e Córtex do Médio Cíngulo, assim como ativação aumentada do dACC durante tarefas de interferência são ambos os fatores de risco para TEPT, mas não para depressão (67). Kiyoto Kasai *et al.* observavam em outro estudo de gêmeos menor volume de massa cinzenta no dACC Prégenual associada à Depressão e ao TEPT, sendo que esta redução não foi observada nos gêmeos controles, o que sugere que esta diferença representa uma característica adquirida tanto do TEPT quanto da Depressão (68)

Vários estudos de Neuroimagem Funcional observaram diferenças entre indivíduos apresentando TEPT e TEPT + Depressão. Kempet *et al.* (69) observaram menor ativação diante de imagens de “rostos com medo” no Córtex Frontal Superior Infra Medial (mPFC) e na amígdala em pacientes com TEPT + Depressão se comparados com pacientes com apenas TEPT (69). Lanius *et al.* encontraram resultados semelhantes em resposta ao “*Symptom Provocation Paradigm*”, mas a diferença de ativação do mPFC não persistiu após o controle para gravidade do TEPT (70). Pessoas no grupo TEPT e Depressão também apresentaram maior ativação no Giro Cíngulo Anterior e no Córtex do Cíngulo Posterior, e menor ativação

na ínsula em relação ao grupo com apenas TEPT. Essas diferenças não foram atenuadas pelo controle por gravidade do TEPT (70). Baseando-se nestes resultados Kennis *et al.* (2014) examinaram a conectividade funcional entre estas regiões e observaram maior conectividade entre a ACC subgenual e ACC perigenual em pacientes com TEPT e Depressão relativa aos paciente com apenas TEPT (71). No mesmo estudo, o grupo com TEPT e Depressão apresentou menor conectividade funcional entre a Ínsula e o Hipocampo comparado com pacientes com TEPT apenas. Isso corrobora o estudo de que relaciona atividade aumentada em várias dessas regiões em tarefas “emocionalmente carregadas” e pessoas com níveis altos de neuroticismo (63).

Sintetizando, dados sobre o estudo de gêmeos sugerem que alguns achados associados com TEPT como, menor volume do hipocampo, maior atividade no dACC durante tarefas de interferência são achados anteriores ao TEPT, mas não à Depressão, enquanto que menor volume do ACC pregenual é uma consequência do TEPT e da Depressão em decorrência de exposição ao trauma. Apesar de poucos estudos terem examinado a estrutura e as atividades neurais em indivíduos com TEPT e Depressão comórbidos, em contraste com indivíduos com apenas TEPT, estudos preliminares sugerem que regiões associadas ao medo (ex: Amígdala, córtex insular, dACC, Hipocampo e mPFC) e circuitos relacionados ao medo são mais propensos a ser ativados por estímulos de ameaça em pessoas com TEPT do que naquelas com TEPT e Depressão. A menor conectividade entre o córtex insular e o Hipocampo em pessoas com TEPT e Depressão pode refletir diferenças na maneira como memórias afetivas são processadas (53).

1.1.2 Eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal

TEPT e Depressão provocam alterações no funcionamento normal do Eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal (HPA) que são evidenciadas por alguns estudos. Estas alterações são diferentes para cada um dos transtornos o que corrobora a hipótese de que são transtornos distintos. A Depressão costuma apresentar níveis periféricos de cortisol mais altos enquanto que no TEPT eles costumam ser mais baixos, apesar de ambos serem associados ao aumento do Fator de Liberação de Corticotropina (CRF, na sigla em inglês) pelo hipotálamo se em relação aos controles (72,73). Comparando paciente com TEPT e Depressão Yehuda *et al* observaram padrões diferentes de liberação de cortisol em 24 horas. Aqueles com TEPT apresentavam uma maior amplitude de variação circadiana dos níveis de cortisol, enquanto nos pacientes com depressão havia uma menor amplitude, inclusive mais baixa do que em

controles normais. O mesmo estudo também observou que pacientes com TEPT apresentavam menos ciclos ultradianos e no caso de depressão mais ciclos. Entende-se que tais alterações refletem uma liberação menos regulada de cortisol e que tais mudanças ocorrem devido a alterações em processos centrais e não ao nível da glândula adrenal (74)

De acordo com outro estudo mais recente de Yehuda *et al* (59), esses padrões distintos teriam como base diferenças em sensibilidade do Receptor de Glicocorticóides (GR) nos dois transtornos e que estes podem ser explicados por diferenças em fatores moleculares e epigenéticos. É possível se inferir que pessoas com TEPT apresentem maior sensibilidade no GR devido à maior resposta no teste de supressão de dexametasona, enquanto pacientes com Depressão em diversos estudos são descritos como apresentando baixa resposta ao mesmo teste (73,75).

1.1.3 Bases moleculares e epigenéticas

Há um acúmulo de evidências que sugerem que a relação entre ambiente e exposição de risco para psicopatologia, incluindo TEPT e Depressão, são mediados por processos epigenéticos (76,77). Considera-se que adversidade no início da vida levam a mudanças epigenéticas (como metilação e modificação de histonas) que por sua vez alteram a expressão genética ao longo da vida e levam a vulnerabilidades psicopatológicas (78). Em um estudo com veteranos conduzido por Yehuda *et al*, observou-se que, ao se comparar veteranos expostos a trauma com e sem TEPT, os que não apresentavam TEPT tinham menor metilação na região promotora do gene do GR, indicando que este marcador era associado ao desenvolvimento do TEPT e não à exposição ao trauma. Aproximadamente 50% dos veteranos do estudo com TEPT também apresentavam critérios para Depressão simultaneamente, e os resultados mostraram que a metilação do gene do GR era menor em veteranos com TEPT apenas se comparado aos com TEPT e Depressão.

1.2 Comorbidade entre TEPT e Transtornos Relacionados ao Álcool

De acordo com uma revisão sistemática feita por Debell *et al.* (2014), de estudos epidemiológicos sobre o comorbidade entre Abuso e Dependência de Álcool e TEPT (40 estudos selecionados), foi observado que pelo menos 10% dos indivíduos com TEPT apresentam Transtornos Relacionados ao Álcool (80). Um achado importante foi o fato de que a maioria dos estudos encontrou associação entre Uso Nocivo de Álcool e o agrupamento de sintomas evitação/distanciamento e hiperexcitabilidade do TEPT. Os padrões de comorbidade do TEPT com Transtornos Relacionados ao Álcool não diferem significativamente entre pacientes que buscam tratamento e os que não buscam tratamento; entretanto, os achados da revisão apontam que a comorbidade TEPT + Transtornos Relacionados ao Álcool é correlacionada com maior gravidade. Foram encontrados poucos estudos sobre o tratamento de ambos os transtornos associados e como um transtorno pode afetar o prognóstico do outro.

Como explorado acima, a personalidade latente é considerada como um dos fatores que podem explicar a comorbidade entre TEPT e Transtornos Relacionados ao Álcool. Uso Nocivo de Álcool, assim como de outras substâncias, é associado ao eixo *externalizante*, caracterizado por baixo traço *Constraint* (CON) e associado à impulsividade, à tendência a se envolver em comportamentos de risco e à não- concordância com valores tradicionais (15).

Entretanto, vários estudos sugerem que Depressão pode ser um fator adicional para explicar a relação entre Uso Nocivo de Álcool e TEPT (80). Chiu *et al* (2011) observaram que o diagnóstico de Transtornos Relacionados ao Álcool era associado ao maior risco de TEPT. Entretanto, ao ajustarem o modelo para risco de Depressão, a associação entre TEPT e Transtornos Relacionados ao Álcool não era mais observada (81). Usando Análise de Classe Latente, Galatzer *et al* (2013) não observaram uma classe com comorbidade TEPT e Abuso de Substância (incluindo álcool) que não fosse também altamente comórbida com Transtornos Ansiosos e Depressão (52). A gravidade do Abuso de Álcool também é um preditor de primeiro episódio depressivo (82). A correlação entre TEPT e Depressão é bastante abordada na literatura como visto acima. Do mesmo modo existe uma relação complexa e bem estabelecida entre Depressão e Transtornos Relacionados ao Álcool.

1.3 Comorbidade entre TEPT e Outros Transtornos de Ansiedade

Contrariamente ao se que se verifica na literatura sobre comorbidade TEPT e Depressão, a literatura sobre comorbidade entre TEPT e Outros Transtornos de Ansiedade não é abundante e relação entre os dois ainda não é clara (83,84). Cabe também comentar que o TEPT, ao menos do DSM-III ao DSM-IV-TR, assim como na CID-10, é considerado um Transtorno Ansioso. Apenas no DSM-5 o TEPT passou para a categoria de Transtornos Relacionados a Trauma e a Estressores.

Brady (2008) observou que pacientes que relataram exposição à violência familiar tinham tanto sintomas de ansiedade quanto de TEPT (85). Um outro estudo sobre TEPT e comorbidade não conseguiu detectar um grupo de pacientes com TEPT e comorbidade com Outros Transtornos Ansiosos que não fosse também altamente associado à Depressão (27,52). Além disso, influências genéticas comuns ao Transtorno de Ansiedade Generalizada e ao Transtorno de Pânico explicam 60% da variância genética no TEPT (86).

É possível também que Transtornos de Ansiedade pré-existent aumentem o risco de exposição ao trauma e, por consequência, de TEPT. Silver *et al* examinaram a associação sobre vitimização entre pessoas com ou sem transtornos mentais. Foi possível constatar que indivíduos com Transtornos de Ansiedade experimentavam mais assédio sexual, mesmo após controle para comorbidade psiquiátrica, características demográficas e comportamento violento por parte destes indivíduos (87).

Considerando-se que os Transtornos Ansiosos como grupo são os transtornos mais prevalentes (88,89), a coocorrência entre TEPT e Outros Transtornos Ansiosos pode ser uma artefato da prevalência destes, uma vez que alguns estudos que avaliam a associação não conseguem relacioná-la com maior gravidade (83).

2 JUSTIFICATIVA

O estudo da Comorbidade no TEPT é importante por diversas razões. A prevalência mundial estimada do transtorno é de 3,6% para o último ano (1). Nos Estados Unidos (EUA), o TEPT tem prevalência estimada de 3,5% (último ano) sendo 36,6% destes classificados como graves (90). De acordo com um levantamento feito em São Paulo (2005-7), a prevalência estimada para a vida toda foi de 3,2% (89).

Diversos autores têm relatado uma associação frequente do TEPT com outros transtornos mentais (5,6). A presença de comorbidade com o TEPT é sinal de maior gravidade, sendo associado à maior prejuízo funcional (6,27), pior qualidade de vida (91) e maior risco de suicídio (52), de modo que fica evidente que ela representa algo distinto dos diagnósticos isolados. A abordagem da relação temporal entre o TEPT e Comorbidades pode levar também à melhor avaliação de risco dos pacientes frente a estressores quotidianos e melhor entendimento da psicopatologia.

Embora a prevalência e os fatores de risco para o TEPT sejam cada vez mais estudados, a sua coocorrência com outros transtornos mentais tem recebido menos atenção nas pesquisas. Estudos de comorbidade do TEPT com outros transtornos mentais têm sido mais investigados em populações específicas. No contexto brasileiro, nenhum dos inquéritos populacionais tratou dessa questão até o momento.

O presente estudo aborda o tema a partir de um inquérito populacional feito em São Paulo e no Rio de Janeiro entre de 2008 e 2009 (descrição com mais detalhes no capítulo de Material e Métodos). Isto permite analisar o fenômeno na população geral e não somente em amostras de pacientes ambulatoriais (58,91) ou veteranos de guerra (27,32,33,39,45,92,93), que tendem a concentrar casos mais graves e também com mais comorbidade que a população geral.

Conhecer o perfil de comorbidade dos indivíduos com TEPT na população geral é de extrema importância no sentido de direcionar as pesquisas de fatores de risco, de eficácia de tratamento e manejo de complicações para um subconjunto de doenças que costuma apresentar sintomatologia psíquica mais grave e pior prognóstico dentre os indivíduos com esse transtorno mental.

Objetivo Geral:

- Estudar os padrões de comorbidade de TEPT com outros transtornos mentais em uma população representativa das duas maiores cidades brasileiras.

Objetivos específicos:

- Mensurar a coocorrência (comorbidade) do TEPT com Transtornos Depressivos, Ansiosos e Transtornos Relacionados ao Álcool.

- Investigar possíveis diferenças nos padrões de coocorrência (comorbidade) do TEPT com transtornos mentais, por sexo.

- Avaliar a relação temporal entre o diagnóstico de TEPT e o diagnóstico de outros Transtornos psiquiátricos comórbidos.

3 MATERIAL E MÉTODOS

Estudo seccional de base populacional realizado entre 2007-2008, indivíduos com idade entre 15 e 75 anos. Os dados utilizados nessa dissertação foram obtidos a partir de dois inquéritos epidemiológicos que tinham, como objetivo principal, conhecer as prevalências de diversos transtornos mentais na população das cidades de São Paulo e Rio de Janeiro.

3.1 Amostragem

O desenho amostral foi por conglomerados em múltiplos estágios. Primeiramente, áreas diferentes da cidade foram estratificadas por taxas de homicídio (1 = < 10/100.000; 2 = 10,01 a 20; 3 = 20,1 a 20; 4 = 30,01 a 20; 5 = 40,01 a 50; e 6 > 60/100.000). Em um segundo estágio, setores censitários dentro das áreas foram mapeados e um número de setores censitários foi escolhido aleatoriamente em cada estrato. O número de setores variou de 4 a 18 de acordo com o tamanho da população em cada estrato. No terceiro estágio, 43 domicílios (em São Paulo) e 30 domicílios (no Rio de Janeiro) foram escolhidos aleatoriamente em cada setor censitário. Em cada domicílio todos os residentes de 15 a 75 anos foram enumerados e, dentre estes, um foi escolhido de acordo com o método de Kish. Levando em conta uma taxa de recusa de 20%, estabeleceu-se uma amostra de 3000 participantes em São Paulo e de 1500 no Rio de Janeiro.

3.2 Coleta de dados

Coleta de dados feita através de entrevistas que incluíam vários questionários estruturados e escalas amplamente usados em inquéritos epidemiológicos, dentre os quais a maioria foi traduzida para o português e validada para o contexto cultural brasileiro. Os questionários ainda não validados foram traduzidos pelos autores do estudo. Todos os participantes responderam a toda a avaliação com uma duração aproximada de 1,5 a 2,5 horas.

Para a coleta de dados foi contratado o Instituto Brasileiro de Opinião Pública e Estatística (IBOPE) que proveu os entrevistadores, estrutura física e logística para o treinamento gerenciamento e supervisão. Cada passo do trabalho de campo foi acompanhado pelo pesquisador Wagner Silva Ribeiro (UNIFESP). Foram feitas até 10 tentativas de contato para minimizar as perdas;

Os pesquisadores Maria Inês Quintana (UNIFESP) e Wagner Silva Ribeiro (UNIFESP) e foram responsáveis pelo treinamento assim como pela supervisão do trabalho de campo que também contou com a participação de Liliane Vilete (UFRJ). O curso de treinamento consistiu em 30 horas de um módulo teórico prático acompanhado de um estudo piloto. No estudo piloto cada entrevistador aplicou 10 entrevistas supervisionadas. Reuniões regulares com a equipe de supervisão foram feitas de modo a esclarecer dúvidas no procedimento de entrevista. Além disso, foi fornecido aos entrevistadores um manual procedimento de operação padronizado cobrindo todos os aspectos do trabalho de campo.

Os dados foram coletados entre junho/2007 e janeiro/2008 em São Paulo e entre outubro/2007 e julho/2008 no Rio de Janeiro.

3.3 Variáveis e instrumentos utilizados na análise

a) Sexo e idade.

b) Diagnóstico psiquiátrico. O diagnóstico psiquiátrico foi construído a partir dos dados obtidos através da *Composite International Diagnostic Interview 2.1* (CIDI 2.1). Esse instrumento fornece diagnósticos tanto pelo sistema da Classificação Internacional de Doenças - versão 10 (CID-10) quanto do Diagnostic and Statistical Manual – versão IV da Associação Psiquiátrica Americana (DSM-IV). A versão Brasileira da CIDI 2.1 foi previamente validada. A sensibilidade e a especificidade do instrumento para Depressão (82,5% e 92,8%), Transtornos Fóbico-Ansiosos (80,6% e 93,5%) e Abuso e Dependência de Álcool (79,5% e 97,3) foram consideradas satisfatórias para o estudo (94). Quando comparada à *Structured Clinical Interview* (SCID), a sessão de TEPT da CIDI 2.1 teve sensibilidade de 82,4% e especificidade de 84,8% para a CID-10 e sensibilidade de 51,5% e especificidade de 94,1% para o DSM – IV (95). No presente estudo foram avaliadas as seguintes categorias de diagnóstico psiquiátrico: (i) Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT), (ii) Transtornos Fóbicos e de Ansiedade, (iii) Depressão, (iv) Abuso e Dependência de Álcool.

c) Idade do início de cada transtorno psiquiátrico, conforme relatada pelo entrevistado.

3.4 Controle de qualidade

A equipe de supervisores conferiu todos os questionários na mesma semana em que foram aplicados, corrigindo as inconsistências observadas. Os supervisores reentrevistaram pelo menos 20% de todos os participantes de modo a verificar a acurácia do trabalho dos entrevistadores.

3.5 Análise estatística

Todas as análises foram conduzidas utilizando-se as duas classificações para o diagnóstico – CID-10 e DSM-IV. Foram estimadas as prevalências e respectivos intervalos de confiança de 95% de três grandes grupos de transtornos mentais em indivíduos diagnosticados com e sem TEPT: Depressão, Outros Transtornos Ansiosos e Transtornos Relacionados ao Álcool. Esses grupos de diagnósticos foram selecionados em função de sua maior frequência na população estudada assim como também são os grupos de comorbidade mais estudados na literatura (5,6,27,28,32–34,43,45,48–50,52–54,60,61,64,69,71,92,96–106).

Levando-se em conta esses mesmos grupos de diagnósticos, foi explorada ainda a relação temporal dos transtornos comórbidos com o TEPT, visando a conhecer as proporções em que o diagnóstico de TEPT antecedia ou não a ocorrência do outro transtorno mental. Para se realizar essa análise, primeiramente foi criada uma variável *dummy* (0:não; 1: sim) denominada “TEPT + Comorbidade”. Essa variável foi codificada como 1 sempre que o diagnóstico de TEPT fosse acompanhado de um dos seguintes diagnósticos: Depressão, Outros Transtornos de Ansiedade e/ou Transtornos Relacionados ao Álcool. Essa mesma variável foi codificada como 0 na ausência de outros diagnósticos que não o TEPT. A partir da variável idade (em anos) de início de cada transtorno, utilizou-se a fórmula:

Idade de início do TEPT – (menos) Idade de início da Comorbidade

Deste modo considerou-se que valores *negativos* indicam que a Comorbidade se iniciou após o TEPT e valores *positivos* indicam que a Comorbidade precedeu o TEPT. Valores iguais a zero indicam início dos transtornos mentais no mesmo ano, tendo sido tratados nesse estudo como diagnósticos de início concomitante. A partir dessas diferenças

criou-se uma variável categórica denominada “ ΔT ” para as quais se atribuiu os seguintes códigos: 1 (Δt positivo), 2 (Δt zero), 3 (Δt negativo) ou NA (dado ausente ou não se aplica). Essa estratégia permitiu estimar as proporções de comorbidade em que o diagnóstico de TEPT foi ou não antecedido pelo(s) outro(s) diagnóstico(s).

Tal procedimento foi feito para cada um dos diagnósticos dos três grandes grupos: Depressão, Outros Transtornos Ansiosos e Transtornos Relacionados ao Álcool. Além disso, foram feitas categorias agrupadas para cada um dos grupos. Considerando-se que dentro de um mesmo grande grupo pode haver comorbidade (ex: Outros Transtornos Ansiosos: Fobia Simples + Transtorno de Pânico) levou-se em conta a comorbidade que teve idade mais precoce para se calcular a relação temporal com o TEPT. Metodologia semelhante foi utilizada por Enghahl, para reconstituir retroativamente a temporalidade entre o início do TEPT e Comorbidades em um estudo com veteranos Australianos da Guerra do Vietnã (33).

Todas as análises foram realizadas com o programa STATA versão 12, através do comando *svy* para amostragens complexas.

3.6 Aspectos Éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de São Paulo. As entrevistas só foram iniciadas após os participantes assinarem os termos de consentimento livre e esclarecido. No caso de um indivíduo selecionado ter idade entre 15 a 17 anos de idade, seus pais ou seus substitutos legais também assinaram o termo. Foi fornecido aos participantes um número de telefone de contato dos pesquisadores para permitir a demanda espontânea de encaminhamento para tratamento especializado, com a orientação de que isso poderia ser feito. Os participantes também foram contatados novamente, de acordo com o preenchimento de critérios diagnósticos, para oferta de tratamento em ambulatórios da Universidade Federal de São Paulo e Universidade Federal do Rio de Janeiro.

4 RESULTADOS

4.1 Características da amostra

Foram entrevistados 2.536 indivíduos na cidade de São Paulo e 1.208 na cidade do Rio de Janeiro, correspondendo a taxas de resposta de 85 e 81%, respectivamente. As características sociodemográficas dessas amostras encontram-se na Tabela 1. Houve um leve, mas não significativo, predomínio de entrevistados do sexo feminino, sendo cerca de metade entre 15 e 34 anos. A amostra do Rio de Janeiro foi mais velha. A maioria era casada, sendo a faixa de escolaridade predominante entre 9 e 12 anos de estudo. A média de escolaridade foi maior no Rio de Janeiro. A maioria dos entrevistados estava empregada no momento da entrevista.

Tabela 1. Características sociodemográficas da amostra por local

Variável	Cidade		Total
	São Paulo N = 2.536	Rio de Janeiro N = 1.208	
SEXO			
Feminino	58,1% (56,2 – 59,9)	56,6% (54,3 – 58,9)	57,7% (56,2 – 59,1)
Masculino	41,9% (40,1 – 43,8)	43,4% (41,1 – 45,7)	42,3% (40,9 – 43,8)
GRUPO ETÁRIO			
15 – 29 anos	38,8% (35,6–42,1)	32,8% (29,7–36,0)	37,1% (34,6 – 39,6)
30 – 34 anos	16,2% (14,3 – 18,4)	11,9% (9,6 – 14,6)	15,0% (13,4 – 16,8)
35 – 59 anos	30,1% (27,1 – 33,3)	33,1% (30,0 – 36,4)	31,0% (28,6 – 33,4)
60 – 75 anos	14,9% (13,0 – 17,0)	22,2% (19,0 – 25,8)	17,0% (15,2 – 18,9)
Média em anos	39,5 (38,5-40,5)	42,4 (41,0 - 43,5)	40,3 (40,0 - 41,1)
SITUAÇÃO CONJUGAL			
Solteiro	28,3% (25,4 – 31,4)	31,4% (28,7 – 34,1)	29,2% (26,9 – 31,6)
Casado	56,9% (53,4 – 60,3)	51,9% (48,2 – 55,6)	55,5% (52,7 – 58,2)
Viúvo	5,8% (4,7 – 7,2)	0,6% (4,8 -7,5)	5,9% (5,0 – 6,9)
Separado	9,0% (7,8 – 10,4)	10,7% (8,8 – 13,0)	9,5% (8,4 – 10,7)

continua

(Continuação)

ESCOLARIDADE			
Analfabeto	2,9% (2,1 – 3,8)	1,6% (0,8 – 3,1)	2,5% (1,9 – 3,3)
1 – 4 anos	17,2% (14,7 -19,9)	13,0% (1,1 – 15,5)	16,0% (14,1 – 18,0)
5 – 8 anos	25,5% (22,4 – 29,0)	23,1% (19,8 – 26,7)	24,8% (22,4 – 27,5)
9 – 12 anos	38,9% (36,6 – 41,3)	41,1% (37,2 – 45,2)	39,5% (37,5 – 41,6)
13 ou mais anos	15,6% (11,4 – 21,0)	21,2% (16,5 – 26,8)	17,2% (13,8 – 21,2)
Média em anos	8,9 (8,4-9,5)	9,8 (9,2-10,4)	9,2 (8,8-9,6)
EMPREGADO NO MOMENTO DA ENTREVISTA	60,3% (57,9 – 62,7)	56,4% (52,9 - 59,9)	59,2% (57,2 – 61,2)

Fonte: Longo MSC (2016)

Levando-se em conta que o Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) exige a presença de evento traumático para a sua ocorrência, apresentamos na tabela 2 a proporção de tais eventos ao longo da vida nas duas cidades. Mais de 80% dos entrevistados referiram tais experiências traumáticas potencialmente desencadeadoras de TEPT. Os mais frequentes foram morte súbita de pessoa próxima, ver ou tocar em um cadáver, ser atacado com arma, testemunhar homicídio ou lesão e testemunhar ataques de organização criminosa. A prevalência de TEPT para os últimos 12 meses para a CID-10 foi de 8,7% (95% CI: 7,4 – 10,3) e para o DSM-IV de 4,5% (95% CI: 3,6 – 5,7).

Tabela 2. Proporção de entrevistados expostos a diferentes eventos traumáticos, ao longo da vida, por local.

Evento Traumático	Prevalência na vida		p-valor
	São Paulo % (95%CI)	Rio de Janeiro % (95%CI)	
Violência perpetrada por terceiros	59,4 (57,0 – 61,8)	63,8 (60,8 – 66,9)	0,024
Experiência de guerra	0,5 (0,01 – 8,9)	1,1 (0,5 – 1,7)	0,104
Ser atacado com uma arma	28,9 (26,6 – 31,0)	33,1 (30,2 – 36,1)	0,020
Ser atacado sem arma	21,8 (19,7 – 23,8)	24,6 (22,0 – 27,3)	0,093
Sequestro/cativeiro	0,7 (0,4 – 1,1)	1,5 (0,8 – 2,3)	0,048
Sequestro “relâmpago”	2,0 (1,2 – 2,8)	0,7 (0,2 – 1,2)	0,010
Tortura/terrorismo	0,8 (0,3 – 1,2)	2,2 (1,3 – 3,1)	0,003
Ameaça de morte	12,1 (10,5 – 13,7)	11,9 (9,8 – 13,9)	0,857
Conflito entre gangues/traficantes	1,2 (0,7 – 1,8)	3,0 (1,9 – 4,0)	0,002
Estupro	1,3 (0,8 – 1,8)	2,3 (1,4 – 3,3)	0,044
Abuso sexual	2,5 (1,8 – 3,3)	4,9 (3,5 – 6,2)	0,001
Ser agredido pelos pais/familiares	7,3 (6,1 – 8,6)	9,1 (7,2 – 10,8)	0,107
Ser agredido por parceiro íntimo	6,8 (5,6 – 8,0)	6,8 (5,3 – 8,4)	0,992
Ser agredido por outros	3,7 (2,8 – 4,6)	4,2 (3,0 – 5,3)	0,523
Ter o domicílio invadido enquanto ausente	9,0 (7,6 – 10,5)	7,3 (5,7 – 8,9)	0,128
Chantagem por telefone	8,7 (7,2 – 10,1)	12,0 (10,0 – 14,0)	0,006
Outras lesões ou eventos chocantes	72,7 (70,7 – 75,0)	79,0 (75,9 – 81,9)	<0,001
Acidente de carro/motocicleta	18,1 (16,2 – 20,0)	17,4 (15,0 – 19,7)	0,645
Outro tipo de acidente	5,3 (4,2 – 6,4)	7,1 (5,4 – 8,7)	0,070
Incêndio, inundação e desastre natural	7,5 (6,2 – 8,9)	10,3 (8,4 – 12,3)	0,016
Testemunhar homicídio ou lesão	27,1 (24,9 – 29,3)	28,2 (25,4 – 31,1)	0,524
Testemunhar assalto a banco	7,0 (5,6 – 8,3)	7,1 (5,5 – 8,8)	0,875
Testemunhar tiroteio ou ser vítima de bala perdida	16,1 (14,3 – 17,9)	29,4 (26,5 – 32,2)	<0,001
Testemunhar violência doméstica durante a infância	16,2 (14,5 – 18,0)	17,5 (15,1 – 19,8)	0,404
Ter o domicílio invadido estando ausente	14,2 (12,4 – 15,9)	10,4 (8,5 – 12,3)	0,006
Ver ou tocar em um cadáver	31,0 (28,7 – 33,3)	37,5 (34,4 – 40,5)	0,001
Testemunhar atrocidades, chacinas, massacres	7,7 (6,4 – 9,0)	11,5 (9,6 – 13,4)	0,001
Desastre provocado pelo homem	2,3 (1,5 – 3,0)	4,3 (3,0 – 5,6)	0,004
Testemunhar ataque de organiza�o criminosa	25,2 (23,1 – 27,4)	26,7 (23,9 – 29,5)	0,417
Morte súbita ou doença grave em pessoa próxima	47,1 (44,6 – 50,0)	49,7 (46,6 – 52,9)	0,194
Morte inesperada de pessoa próxima	42,2 (39,8 – 44,6)	45,1 (42,0 – 48,2)	0,150
Criança com doença ou lesão grave	9,6 (8,2 – 11,0)	9,1 (7,3 – 11,0)	0,702
Qualquer evento traumático	86,0 (84,4 – 87,7)	88,7 (86,7 – 90,6)	0,055

Fonte: Longo MSC (2016)

4.2 TEPT e Comorbidade

Conforme mencionado na seção de métodos, a avaliação de comorbidade do TEPT restringiu-se aos casos com diagnóstico nos últimos 12 meses, por julgarmos que essa informação seria mais fidedigna. Na tabela 3 apresentamos as prevalências das comorbidades utilizando-se critérios de diagnóstico da Classificação Internacional de Doenças – CID 10.

Observa-se que os transtornos ansiosos são aqueles que mais contribuem para a comorbidade com o TEPT, sendo cerca de três vezes mais frequentes entre indivíduos com TEPT do que entre aqueles sem esse transtorno. O segundo conjunto de diagnóstico a apresentar comorbidade com o TEPT são os transtornos depressivos. Entretanto, é nessa categoria diagnóstica que se observa o maior contraste, sendo cerca de 12 vezes mais frequente entre os indivíduos com diagnóstico de TEPT, em comparação com aqueles sem o diagnóstico. No caso dos transtornos ligados ao álcool também se observa uma maior comorbidade com o TEPT.

A tabela 4 mostra as prevalências de comorbidade utilizando-se critérios diagnósticos da CID-10 estratificadas por sexo. Na Depressão, o aumento na proporção de comorbidade, ao se passar de indivíduos sem TEPT para aqueles com TEPT, foi de cerca de três vezes em ambos os sexos, porém a diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,80$). No caso dos outros transtornos ansiosos, ainda que houvesse uma diferença nesse aumento (2,5 entre mulheres e 4,3 nos homens), esse diferencial tampouco foi estatisticamente significativo ($p=0,18$). Nos Transtornos Relacionados ao Álcool, esse diferencial também não foi estatisticamente significativo (5,7 para mulheres e 3,3 entre homens, $p=0,51$). Cabe ressaltar o fato de que as frequências absolutas caem muito quando os dados são estratificados por sexo, o que pode reduzir o poder estatístico para detectar diferenças entre esses subgrupos.

A comorbidade também foi avaliada utilizando-se os critérios diagnósticos da DSM-IV (tabela 5). Assim como foi observado quando os diagnósticos foram feitos com base na CID-10, os transtornos ansiosos foram aqueles que apresentaram maior comorbidade com o TEPT, sendo cerca de três vezes mais frequentes entre indivíduos com TEPT do que entre aqueles sem este transtorno. No caso dos transtornos depressivos, também houve maior prevalência entre portadores de TEPT, ainda que o diferencial tenha sido menor do que o observado quando os diagnósticos foram feitos pelos critérios da CID-10 (4,6 *versus* 12). Isso se deu, basicamente, em função da menor prevalência de transtornos depressivos no grupo de indivíduos sem TEPT (2,4% para CID-10 *versus* 7,4% para DSM-IV – ver tabelas 3 e 5). No

caso dos transtornos relacionados com o álcool, não houve diferença relevante com os dados apresentados na tabela 3.

A tabela 6 mostra os resultados utilizando-se critérios diagnósticos do DSM-IV estratificados por sexo. Na Depressão, o aumento na proporção de comorbidade, ao se passar de indivíduos sem TEPT para aqueles com TEPT, foi de cerca de três vezes e meia para mulheres e cinco vezes para homens, porém sem ser estatisticamente significativo ($p=0,68$). No caso dos Outros Transtornos Ansiosos, houve novamente uma diferença, neste caso de 2,5 vezes para mulheres e 5 vezes para os homens, porém sem ser estatisticamente significativo ($p=0,18$). Nos Transtornos Relacionados ao Álcool, esse diferencial foi de aproximadamente 4 vezes para homens e 3,5 vezes para mulheres ($p=0,51$). O mesmo comentário sobre a diminuição do poder estatístico feito em referência aos dados da tabela 4 se aplica neste caso.

Quando se utilizou o critério diagnóstico do DSM-IV, os percentuais mudaram um pouco, mas a tendência se manteve ainda que o diferencial entre os grupos com e sem TEPT tenha caído (ver tabela 4 e 6). Isso se deu principalmente por um aumento na proporção de transtornos depressivos e ansiosos no grupo sem TEPT.

É importante ainda assinalar que houve 166 casos de TEPT (últimos 12 meses) pelo DSM-IV e 317 casos pela CID-10.

Tabela 3. Prevalência de comorbidade e respectivos intervalos de confiança de 95% dos casos de Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT), utilizando-se o critério diagnóstico da CID - 10.

TRANSTORNO MENTAL DIAGNOSTICADO PELO CID-10 COMORBIDADE (ÚLTIMO ANO)	TEPT		p-valor
	SIM % (IC 95%)	NÃO % (IC 95%)	
TRANSTORNO DEPRESSIVO	28,7 (23,1 - 35,0)	2,4 (6,5 - 8,7)	< 0,01
.Episódio depressivo	22,6 (17,8- 28,2)	4,4 (3,6- 5,3)	< 0,01
.Depressão recorrente	4,7 (2,8 - 7,8)	1,9 (1,3 - 2,7)	< 0,01
.Distímia	5,9 (3,4 - 9,8)	2,4 (1,8 - 3,1)	< 0,01
OUTROS TRANSTORNOS ANSIOSOS	47,2 (41,5 – 53,0)	15,0 (13,6 - 16,6)	< 0,01
.Transtorno de pânico	2,0 (1,0 - 4,2)	0,3 (0,1 - 0,5)	< 0,01
.Agorafobia (sem pânico)	8,5 (5,5 - 13,0)	1,8 (1,3 – 2,5)	< 0,01
.Fobia específica	20,6 (15,7 - 26,5)	7,7 (6,6 - 8,8)	< 0,01
.Fobia social	8,8 (5,5 - 13,8)	3,6 (2,9 - 4,5)	< 0,01
.Transtorno de ansiedade generalizada	10,3 (6,9 - 15,3)	2,9 (2,3 - 03,7)	< 0,01
.Transtorno obsessivo-compulsivo	5,7 (3,3 - 9,7)	0,9 (0,6 - 1,4)	< 0,01
ÁLCOOL	8,3% (5,3 - 12,7)	2,42% (1,8- 3,3)	< 0,01
.Síndrome de dependência	6,0% (3,8 - 9,5)	1,1% (0,8 - 1,7)	< 0,01
.Uso nocivo	2,2% (0,9 - 5,8)	1,3% (0,9 – 1,9)	0,31
DUPLA COMORBIDADE – TEPT + 2			
.Depressão + Ansiedade	20,6% (16,3 – 25,8)	3,4% (2,7 - 4,2)	< 0,01
.Depressão + Álcool	2,5 % (1,1 - 5,9)	0,4% (0,2 - 0,8)	< 0,01
.Ansiedade + Álcool	5,6% (3,0 – 10,3)	0,8% (0,5 - 1,4)	< 0,01
TEPT SEM COMORBIDADE	43,1% (37,5 – 48,9)	----	----

Fonte: Longo MSC (2016)

Tabela 4. Prevalência de comorbidade e respectivos intervalos de confiança de 95% dos casos Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT), estratificadas por sexo. Critério diagnóstico da CID - 10.

TRANSTORNO MENTAL DIAGNOSTICADO PELO CID-10 COMORBIDADE (ÚLTIMO ANO)	TEPT		p-valor
	SIM % (IC 95%)	NÃO % (IC 95%)	
TRANSTORNO DEPRESSIVO			
Feminino	33,7 (27,7-40,1)	10,5 (8,9-12,4)	0,80
Masculino	12,8 (6,6-23,5)	3,7 (2,5-5,3)	
OUTROS TRANSTORNOS ANSIOSOS			
Feminino	50,3 (44,0-56,6)	20,1 (17,8-22,6)	0,18
Masculino	37,1 (25,7-50,0)	8,6 (7,0-10,6)	
ÁLCOOL			
Feminino	6,8 (3,4-12,9)	1,2 (0,5-2,5)	0,51
Masculino	13,1 (6,2-25,5)	4,0 (2,8-5,7)	
DUPLA COMORBIDADE – TEPT + ANSIEDADE + DEPRESSÃO			
Feminino	24,4 (19,6-30,0)	5,4 (4,2-6,8)	0,35
Masculino	8,4 (3,5 – 19,1)	0,9 (0,5-1,7)	

Fonte: Longo MSC (2016)

Obs: Os p-valores correspondem a significância estatística entre as diferenças de prevalência de comorbidade entre os indivíduos com e sem TEPT entre os dois grupos.

Tabela 5. Prevalência de Comorbidade dos casos de Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT), utilizando-se o critério diagnóstico da DSM-IV.

TRANSTORNO MENTAL DIAGNOSTICADO PELO DSM-IV COMORBIDADE (ÚLTIMO ANO)	TEPT		p-valor
	SIM % (IC 95%)	NÃO % (IC 95%)	
TRANSTORNO DEPRESSIVO	34,2 (27,2 - 41,8)	7,41 (6,44 - 8,51)	<0,01
.Episódio depressivo	28,5 (22,0 - 36,0)	4,89 (4,09 - 5,84)	< 0,01
.Depressão recorrente	5,2 (2,2 - 11,4)	1,83 (1,31 - 2,55)	0,01
.Distímia	0,8 (0,2 - 3,5)	0,8 (0,51 - 1,25)	0,98
OUTROS TRANSTORNOS ANSIOSOS	53,1 (44,3 - 61,7)	16,2 (14,7 - 18,0)	<0,01
.Transtorno de pânico	2,6 (1,0 - 6,6)	0,3 (0,1 - 0,6)	<0,01
.Agorafobia (sem pânico)	13,2 (7,4 - 22,4)	2,0 (1,5 - 2,7)	<0,01
.Fobia específica	23,5 (16,6 - 32,1)	9,4 (8,3 - 10,6)	<0,01
.Fobia social	15,0 (9,2 - 23,5)	2,4 (1,8 - 3,2)	<0,01
.Transtorno de ansiedade generalizada	13,2 (7,7 - 21,8)	2,7 (2,1 - 3,4)	<0,01
.Transtorno obsessivo-compulsivo	15,4 (9,1 - 24,9)	2,6 (2,0 - 03,3)	<0,01
ÁLCOOL	7,4 (4,1 - 13,2)	3,0 (2,3 - 3,8)	<0,01
.Síndrome de dependência	6,8 (3,5 - 12,7)	1,6 (1,1 - 2,)	<0,01
.Uso nocivo	0,6 (0,2 - 2,6)	1,4 (1,0 - 1,9)	0,28
TRIPLA COMORBIDADE TEPT + 2			
.Depressão + Ansiedade	21,3 (15,4 - 28,8)	3,26 (2,56 - 4,12)	<0.01
.Depressão + Álcool	2,6 (0,7 - 9,1)	0,44 (0,25 - 0,78)	0.01
.Ansiedade + Álcool	4,1 (1,8 - 8,9)	0,98 (0,68 - 1,4)	<0.01
TEPT SEM COMORBIDADE	32,4 (25,4 - 40,2)	----	----

Fonte: Longo MSC (2016)

Tabela 6. Prevalência de comorbidade e respectivos intervalos de confiança de 95% dos casos de Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT), estratificadas por sexo. Critério diagnóstico da DSM-IV.

TRANSTORNO MENTAL DIAGNOSTICADO PELO DSM-IV COMORBIDADE (ÚLTIMO ANO)	TEPT		P-valor
	SIM % (IC 95%)	NÃO % (IC 95%)	
TRANSTORNO DEPRESSIVO			
Feminino	36,3 (28,6-44,8)	10,4 (8,8-12,2)	0,68
Masculino	18,4 (8,7-34,7)	3,6 (2,4-5,2)	
OUTROS TRANSTORNOS ANSIOSOS			
Feminino	53,8 (44,3-63,0)	21,73 (19,2-24,5)	0,13
Masculino	48,1 (27,0-70,0)	9,2 (7,6-11,0)	
ÁLCOOL			
Feminino	5,9 (2,7-12,2)	1,7 (1,1-2,6)	0,71
Masculino	18,6 (0,6 – 42,8)	4,6 (3,3-6,3)	
TRIPLA COMORBIDADE – TEPT + ANSIEDADE + DEPRESSÃO			
Feminino	23,0 (16,3 – 31,5)	5,2 (0,4-0,7)	0,28
Masculino	8,7 (2,7-24,1)	0,7 (0,4-1,4)	

Fonte: Longo MSC (2016)

Obs: Os p-valores correspondem a significância estatística entre as diferenças de prevalência de comorbidade entre os indivíduos com e sem TEPT entre os dois grupos.

4.3 Relação Cronológica do TEPT e Outros Transtornos Comórbidos

As tabelas 7 e 8 apresentam dados referentes à cronologia de aparecimento dos transtornos nos indivíduos com comorbidade. As duas tabelas foram elaboradas a partir do diagnóstico de TEPT e demais transtornos presentes no último ano, o que permite considerar que ambos foram concomitantes. Uma vez que ambos os diagnósticos estavam presentes nos 12 meses anteriores, baseando-se na informação de idade referida de início de cada transtorno, pode-se reconstituir *de jure* qual teve início mais precoce.

No caso da comorbidade com os transtornos depressivos, observou-se uma distribuição razoavelmente homogênea dos casos entre as categorias “transtorno comórbido precedendo”, e “transtorno comórbido após” o início do TEPT quando os diagnósticos foram feitos segundo os critérios da CID 10 (tabela 7). No entanto, quando foram utilizados critérios do DSM-IV, houve predomínio de comorbidade com o diagnóstico de depressão posterior ao diagnóstico de TEPT (tabela 8). A avaliação da temporalidade para os subtipos de transtornos depressivos fica comprometida em função do pequeno número em algumas das células das tabelas 7 e 8.

Ao contrário do que se viu com a comorbidade entre TEPT e transtornos depressivos, a maior parte dos outros transtornos de ansiedade teve início antes do diagnóstico de TEPT. Esse achado se deu independente do sistema de classificação diagnóstica utilizado (tabelas 7 e 8).

Por fim, no caso dos transtornos associados ao álcool, houve um início anterior ao diagnóstico de TEPT em cerca da metade dos casos de comorbidade, sem relação com a classificação diagnóstica utilizada (tabelas 7 e 8).

Tabela 7. Relação temporal entre os diagnósticos comórbidos, utilizando-se os critérios diagnósticos da CID -10.

TRANSTORNO COMÓRBIDO AO TEPT (CID-10)	Total Comorbidade	Comorbidade precedendo o TEPT	Comorbida de e TEPT com início no mesmo ano	Comorbida de após início do TEPT
COMORBIDADE (ÚLTIMO ANO)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
TRANSTORNO DEPRESSIVO	98 (100)	34 (34,7)	27 (27,6)	37 (37,8)
.Episódio depressivo	74 (100)	23 (31,1)	25 (33,8)	26 (35,1)
.Depressão recorrente	17 (100)	7 (41,2)	1 (5,9)	9 (52,9)
.Distímia	24 (100)	12 (50,0)	8 (33,3)	4 (16,7)
OUTROS TRANSTORNOS ANSIOSOS	153 (100)	133 (86,9)	5 (3,3)	15 (9,8)
.Transtorno de pânico	9 (100)	5 (55,6)	1 (11,1)	3 (33,3)
.Agorafobia (sem pânico)	35 (100)	24 (68,6)	5 (14,3)	6 (17,1)
.Fobia específica *	65 (100)	53 (81,5)	4 (6,2)	8 (12,3)
.Fobia social	34 (100)	28 (82,4)	2 (5,9)	4 (11,8)
.Transtorno de ansiedade generalizada	28 (100)	17 (60,7)	4 (14,3)	7 (25,0)
.Transtorno obsessivo-compulsivo**	17 (100)	10 (58,8)	2 (11,8)	5 (29,4)
ÁLCOOL	21 (100)	12 (57,1)	3 (14,3)	6 (28,6)
.Síndrome de dependência	15 (100)	7 (46,7)	1 (6,7)	7 (46,7)
.Uso nocivo ***	4 (100)	2 (50,0)	1 (25,0)	1 (25,0)

Fonte: Longo MSC (2016)

Obs: Nas categorias agrupadas Transtorno Depressivo, Outros Transtornos Ansiosos e Álcool, em caso de coocorrência de mais de um diagnóstico dentro da categoria foi levado em conta o que ocorreu mais precocemente para se calcular a relação temporal com o TEPT.

* Foram encontrados dois casos com dado temporal faltante

** Foi encontrado um caso com dado temporal faltante

*** Foram encontrados dois casos com dado temporal faltante

Tabela 8 - Relação temporal entre os diagnósticos comórbidos, utilizando-se os critérios diagnósticos da DSM-IV.

TRANSTORNO COMORBIDO AO TEPT (DSM-IV)	Total Comorbidade	Comorbida de precedendo o TEPT	Comorbida de e TEPT com início no mesmo ano	Comorbida de após início do TEPT
COMORBIDADE (ÚLTIMO ANO)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
TRANSTORNO DEPRESSIVO	62 (100)	17 (27,4)	17 (27,4)	28 (45,2)
.Episódio depressivo	50 (100)	11 (22,0)	15 (30,0)	24 (48,0)
.Depressão recorrente	11 (100)	6 (54,5)	1 (9,1)	4 (36,4)
.Distímia	2 (100)	1 (50,0)	1 (50,0)	--
OUTROS TRANSTORNOS ANSIOSOS	89 (100)	79 (88,8)	2 (2,2)	7 (7,9)
.Transtorno de pânico	5 (100)	5 (100)	----	----
.Agorafobia (sem pânico)	22 (100)	13 (59,1)	4 (18,2)	5 (22,7)
.Fobia específica	40 (100)	40 (100)	----	----
.Fobia social	24 (100)	16 (66,7)	1 (4,2)	7 (31,8)
.Transtorno de ansiedade generalizada	22 (100)	6 (27,3)	6 (27,3)	10 (45,5)
.Transtorno obsessivo-compulsivo	26 (100)	11 (42,3)	4 (15,4)	11 (42,3)
ÁLCOOL	11 (100)	6 (54,5)	1 (5,9)	4 (36,4)
.Síndrome de dependência	9 (100)	3 (33,3)	1 (11,1)	5 (55,6)
.Uso nocivo	2 (100)	1 (50,0)	---	1 (50,0)

Fonte: Longo MSC (2016)

Obs: Nas categorias agrupadas; Transtorno Depressivo, Outros Transtornos Ansiosos e Álcool; em caso de coocorrência de mais de um diagnóstico dentro da categoria foi levado em conta o que ocorreu mais precocemente para se calcular a relação temporal com o TEPT.

* Foi encontrado um caso com dado temporal faltante

5 DISCUSSÃO

Nossos dados mostram que existe uma comorbidade do Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) com Depressão, Outros Transtornos de Ansiedade e Transtornos Relacionados ao Álcool. No caso da Depressão, há uma distribuição uniforme quanto ao fato de preceder ou não o diagnóstico do TEPT. No caso dos Outros Transtornos de Ansiedade e aqueles Relacionados ao Álcool, observamos um predomínio de situações em que estes antecedem o diagnóstico do TEPT, sobretudo no primeiro.

Esses resultados podem ser examinados a partir dos mecanismos explanatórios sobre ocorrência de comorbidade com TEPT abordados no capítulo da introdução. O *primeiro mecanismo* proposto por Naomi Breslau (2002) postula sobre a maior predisposição a desenvolver TEPT quando já se apresenta outro diagnóstico. Essa hipótese é sugerida pelos resultados encontrados para a categoria agregada “Outros Transtornos de Ansiedade”, e de maneira menos intensa pelos Transtornos Relacionados ao Álcool. No caso do grupo de transtornos de ansiedade, tanto os diagnósticos feitos segundo critérios da CID-10 (86,9%) quando pelos critérios do DSM-IV (88,7%), a idade de início é predominantemente anterior ao diagnóstico de TEPT. Considerando os Transtornos Ansiosos separadamente, os diagnósticos que mais marcadamente apresentam início anterior ao TEPT, tanto para a CID-10 quanto para o DSM-IV, são a Fobia Específica, Fobia Social e Agorafobia, nesta ordem. Vale ressaltar que estes três transtornos citados fazem parte da dimensão Internalizante/Medo (ver Diagrama 1) discutido na introdução.

Quanto à Depressão, não se observou um predomínio de diagnósticos antecedendo o início do TEPT, mas sim uma distribuição uniforme dos casos nas fases anterior, concomitante e posterior. Desse modo, é possível que tanto o *primeiro mecanismo* quanto o *segundo* propostos por Breslau, estejam implicados na gênese da comorbidade. O *segundo mecanismo* aponta TEPT como fator sensibilizador para a depressão.

Kessler *et al.* fizeram uma análise sobre idade de início com dados do *National Comorbidity Survey Replication* (107). Os autores observaram a idade média de início do TEPT aos 23 anos enquanto que o diagnóstico de qualquer transtorno de ansiedade (incluindo TEPT no dado agregado) aos 11 anos. No caso da Depressão a idade média de início foi aos 32 anos. Este resultado parece ir ao encontro dos nossos, ainda que no estudo de Kessler e colaboradores não tenha sido avaliada a coocorrência de transtornos, mas sim a idade de

início de cada transtorno separadamente; assim, os resultados devem ser comparados com cautela.

Viana & Andrade fizeram análise semelhante com dados do *São Paulo Megacity Mental Health Survey*. As autoras encontraram uma idade média de início do TEPT aos 40 anos, enquanto que a idade média de início de qualquer transtorno de ansiedade (incluindo TEPT no dado agregado) foi aos 13 anos. No caso da Depressão a idade média de início foi aos 38 anos. Novamente esses dados são coerentes com as nossas observações, ainda que a comparação seja parcialmente comprometida devido à não apresentação de dados individualizados (89).

Ginzburg *et al.* (2010), em um estudo longitudinal em veteranos israelenses da guerra do Líbano (1980) avaliados em 1, 2 e 20 anos, observaram que dentre os veteranos que apresentavam TEPT na primeira avaliação, a comorbidade (TEPT + Depressão e TEPT + Ansiedade) aumentou em função do tempo. A dupla comorbidade (TEPT + Depressão + Ansiedade) se tornou a categoria mais prevalente na última avaliação, superando os transtornos independentes ou comorbidades únicas. O estudo constatou também que o TEPT conseguia prever o aparecimento tanto de Ansiedade quanto de Depressão nas ondas seguintes, mas que o contrário não ocorria. Estes achados corroboram *segundo mecanismo* proposto por Breslau (2002) de que o TEPT seria um fator de risco para os outros transtornos.

Em outro estudo de coorte em veteranos, mas neste caso de Australianos egressos da guerra do Vietnã, O'Toole *et al.* (1998) constataram que tanto depressão como alguns transtornos ansiosos (Agorafobia, Fobia Simples) eram fatores de risco para TEPT. Outros transtornos ansiosos como Ansiedade Generalizada, Transtorno de Pânico, assim como Abuso de Substância eram consequência do TEPT. A Fobia Social, Abuso de Álcool e Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC) de forma homogênea eram concomitantes, precediam ou eram posteriores. Neste estudo apenas os achados referentes à Agorafobia e Fobia Simples coincidem com nossos resultados.

Engdhal *et al.* (1999) em um estudo seccional em ex-prisioneiros de guerra americanos constatou que Depressão era predominantemente secundária ao TEPT (70,3% dos casos). Abuso/Dependência de Álcool e Agorafobia tinham início concomitante ao TEPT, Fobia Social igualmente prévio e concomitante e Transtorno de Pânico igualmente concomitante e secundário.

As últimas três publicações citadas acima têm como populações de estudo militares combatentes do sexo masculino, o que limita a comparação com a população do inquérito

epidemiológico feito no Brasil que é basicamente civil e com leve predomínio de mulheres (56%).

Há muita discrepância entre os resultados encontrados nos diferentes estudos que abordam a relação temporal das comorbidades de modo que é difícil refutar algum dos mecanismos propostos. Um dos motivos para os achados contraditórios vem da própria qualidade dos dados, uma vez que a maioria dos estudos é seccional ou reconstrói a temporalidade *de jure* (27). Deste modo, o mecanismo explicativo mais comumente explorado na maioria das publicações sobre TEPT e comorbidade tende a ser o *terceiro* entre aqueles propostos por Breslau (2002). Esse mecanismo atribui o padrão de comorbidade a características anteriores que aumentariam a susceptibilidade a apresentar ambos os diagnósticos associados (ex: TEPT e Depressão). Traços de personalidade latente (internalizante e externalizante) (15,49,50,53,62) e adversidade na infância (64,65) são os tópicos mais abordados para explicar os diferentes padrões de comorbidade.

Spinhoven *et al.* (2014) exploraram o *terceiro* mecanismo a partir de dados de uma coorte multicêntrica (no momento da publicação do artigo em seu quarto ano) em curso nos Países Baixos. As seguintes variáveis: sexo (feminino), todos os tipos de trauma de infância (*i.e.* antes dos 16 anos), neuroticismo, baixa extroversão e gravidade dos sintomas foram associados ao risco de comorbidade de depressão e ansiedade com o TEPT. No entanto, quando o modelo foi ajustado por variáveis sociodemográficas, maus tratos na infância e características clínicas, as variáveis neuroticismo e extroversão perderam a significância estatística. Sexo feminino, abuso sexual e físico da criança são os fatores de risco mais relevantes para comorbidade com TEPT, embora não sejam exclusivos para TEPT. Esses fatores foram partilhados entre ansiedade e transtornos depressivos. Os resultados são consistentes com um modelo de vulnerabilidade compartilhada para comorbidade de transtornos de ansiedade e depressivos com TEPT (64).

Estudos longitudinais, como o de Ginzberg *et al.* (2010), embora apresentem menor risco de viés de memória e de temporalidade, enfrentam uma dificuldade ligada às mudanças na classificação diagnóstica ao longo dos anos. Para evitar este tipo de conflito, Ginzberg *et al.* utilizaram o mesmo instrumento, o “PTSD inventory”, calcado em critérios do DSM-III (1980), em todas as avaliações ao longo do seguimento, a fim possibilitar a comparação. Embora, caiba assinalar que, no período do estudo, o DSM tinha passado por três modificações no momento da última aferição (2003).

O *quarto mecanismo* atribui a comorbidade entre TEPT e outros transtornos mentais a uma mera superposição de sintomas sendo, portanto, um artefato da classificação diagnóstica

(27,46). Esta hipótese é apoiada por evidências de que pacientes com depressão e TEPT comórbidos não apresentam diferença em gravidade (45,46) funcionamento psicossocial (47) e que pacientes com Transtornos Ansiosos ou Depressão comórbidos não apresentam diferença na resposta ao tratamento para Transtornos Relacionados ao Álcool (48).

A questão de critérios diagnósticos é central na discussão da comorbidade de transtornos mentais. Apesar dos avanços permitidos pelo DSM, o esquema diagnóstico desse sistema de classificação apresenta limitações incontestáveis. O DSM define diagnósticos *a priori* a partir de um conjunto de regras complexas. No entanto, uma consequência inesperada desta abordagem é que um mesmo diagnóstico acaba por compreender uma população clínica cada vez mais heterogênea, à medida que o número de critérios aumenta, sem que as definições feitas *a priori* sejam questionadas.

Galetzer-Levy & Bryant (108) comentam sobre a crescente heterogeneidade do diagnóstico de TEPT ao longo das classificações. Usando a fórmula binomial pode-se constatar que, com critérios do DSM-5, há 636.120 combinações possíveis de sintomas de TEPT, ao contrário de 84.645 no DSM-III-R. O mesmo não ocorreu com a depressão que desde o DSM-III-R segue mantendo 5/9 critérios para se fazer o diagnóstico, mantendo um número de combinações possíveis de 227 desde então até a classificação atual (DSM-5).

A dicotomização através de categorias de diagnóstico também produz imprecisão estatística das análises de comorbidade, pois reduz o poder estatístico, aumenta erros de mensuração e pode levar a resultados falsamente positivo ao mesmo tempo que separa indivíduos em grupos que não têm ocorrência natural (108). Apesar disso, a maioria das pesquisas segue usando variáveis dicotômicas por uma questão de facilidade de análise. Há novos métodos quantitativos no momento, contrariamente à época da concepção do DSM-III, quando havia métodos que permitiriam melhor análise dos dados disponíveis, como o caso de Análise de Classe Latente, que permite a identificação de subgrupos não diretamente observáveis (52,109). Mudanças ao longo das mesmas classes identificadas em Análise de Classe Latente podem ser observadas a partir de Análise de Transição Latente (109).

Independente do mecanismo que esteja por trás da comorbidade, ela traz implicações concretas. Achados mais recentes evidenciam que casos com mais comorbidade apresentam maior risco de suicídio (52,58,61) pior qualidade de vida (91), pior funcionamento psicossocial (27,58), maior uso de serviços, pior resposta a tratamento com antidepressivos (58) e apresentam maior gravidade (6,58). Estas evidências devem ser levadas em consideração tanto na clínica especializada com pacientes com TEPT, quanto na atenção básica. De modo geral, pacientes que apresentam TEPT associado a outros diagnósticos

precisam de maior atenção, do que paciente com diagnósticos isolados. Na atenção básica, pacientes com comorbidade não só necessitam de acompanhamento mais próximo como também devem ter um limiar de encaminhamento para serviço especializado mais baixo.

Casos com comorbidade são frequentes e também mais graves; portanto, isto deve ser levado em conta em pesquisa sobre tratamento. A maioria dos ensaios clínicos terapêuticos dá ênfase a um diagnóstico ou tem como critério de inclusão a inexistência de comorbidades (110–113). A preferência por pacientes com apenas um diagnóstico torna os ensaios terapêuticos pouco representativos da realidade clínica, uma vez que a proporção de pacientes na população com comorbidade tende a ser maior do que a com diagnóstico isolado (5,6,52). Além disso, a população de pacientes que busca serviços especializados tende a apresentar uma proporção de casos comórbidos ainda maior (91). Baseando-se em uma amostra de pacientes ambulatoriais, Zimmerman *et al.* (2002) concluíram que de 346 pacientes com Depressão, um sexto não seria elegível para um ensaio terapêutico de eficácia de antidepressivos por terem subtipos de Depressão Bipolar e Psicótica e entre os 293 pacientes restantes, 252 seriam excluídos por apresentarem Ansiedade e Abuso de Substância comórbidos e ideações suicidas (110). Deste modo, 88% dos pacientes sofrendo de Depressão no serviço seriam excluídos de ensaios terapêuticos, o que leva a pensar que os protocolos de elegibilidade excluem a maioria dos pacientes reais que precisam de ajuda. Isto ressalta a importância de ensaios pragmáticos para se avaliar a eficácia de tratamentos. Esse tipo de desenho coloca menos restrições e tende a reproduzir um quadro mais próximo à realidade dos pacientes, com o objetivo de estabelecer uma base científica adequada para tomada de decisão (114).

CONCLUSÃO

A elevada comorbidade do TEPT com outros transtornos mentais tem sido observada por diversos estudos. Em nosso caso, os dados indicam que pacientes em tratamento para Transtornos Ansiosos podem ser considerados como apresentando maior probabilidade de desenvolver TEPT caso um evento traumático sobrevenha. Há tanto uma maior propensão a desenvolver TEPT para quem já apresenta o diagnóstico de Depressão, quanto uma maior probabilidade se desenvolver Depressão nos pacientes que apresentam TEPT.

No entanto, os estudos não são consistentes quanto à sequência temporal na ocorrência dos diagnósticos comórbidos. É possível que uma parte significativa dessa inconsistência seja decorrente de problemas na construção das categorias de diagnóstico em psiquiatria.

Em que pese tais problemas, a comorbidade do TEPT se constitui numa questão importante na medida em que indivíduos com mais de um diagnóstico simultâneo tendem a apresentar quadros mais graves, mais resistentes ao tratamento e de pior prognóstico. Nesse sentido, estudos terapêuticos para lidar com o TEPT precisam incorporar a comorbidade em seus desenhos. Ensaio clínico explanatório, embora relevantes na avaliação da eficácia de intervenções, são insuficientes para lidar com o perfil de grande parte dos portadores de TEPT. É necessário que tais estudos sejam acompanhados de ensaios clínicos pragmáticos para que se possa avaliar a efetividade das práticas terapêuticas, isto é, a sua eficácia diante de condições mais realistas e de pacientes mais representativos do espectro clínico do TEPT.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Mental Health Action Plan 2013-2020. WHO Libr Cat DataLibrary Cat Data [Internet]. 2013;1–44. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/89966/1/9789241506021_eng.pdf?ua=1 \nhttp://apps.who.int/iris/bitstream/10665/89966/1/9789241506021_eng.pdf
2. WHO. Burden of disease : DALYs. Glob Burd Dis 2004 Updat. 2008;40–51.
3. Birmes P, Hatton L, Brunet A, Schmitt L. Early historical literature for post-traumatic symptomatology. Stress Heal [Internet]. 2003 Feb [cited 2015 Jul 28];19(1):17–26. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/smi.952>
4. Baubet T. Effroi et métamorphose. Psychothérapie transculturelle des névroses traumatiques en situation d'impasse thérapeutique [Internet]. Paris 13; 2008 [cited 2015 Jul 28]. Available from: <http://www.theses.fr/2008PA131004>
5. Kessler R., Sonnega A., Brommet E., Huges M. NC. Posttraumatic Stress Disorder in the national comorbidity survey. Arch Gen Psychiatry. 1995;52(12):1048–60.
6. Kessler R, Chiu W. Prevalence, Severity, and Comorbidity of Twelve-month DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication (NCS- R). Arch Gen ... [Internet]. 2005;62(6):617–27. Available from: <http://archpsyc.ama-assn.org/cgi/reprint/62/6/617.pdf>
7. American Psychiatric Association. Highlights of Changes from DSM-IV-TR to DSM-5. Am Psychiatr Assoc Washington, ... [Internet]. 2013;19. Available from: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Highlights+of+Changes+from+DSM-IV-TR+to+DSM-5#0>
8. Friedman MJ, Resick PA, Bryant RA, Brewin CR. Considering PTSD for DSM-5. *Depress Anxiety* [Internet]. 2011 Sep [cited 2015 Dec 19];28(9):750–69. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21910184>
9. Pereda N, Forero CG. Contribution of criterion A2 to PTSD screening in the presence of traumatic events. *J Trauma Stress* [Internet]. 2012 Oct [cited 2016 Jan 20];25(5):587–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23047324>
10. Levin AP, Kleinman SB, Adler JS. DSM-5 and posttraumatic stress disorder. *J Am Acad Psychiatry Law*. 2014;42:146–58.
11. Luz M, Berger W, Figueira I, Coutinho ESF, Mendlowicz M. A Calculated Risk: Systematic Review and Metaanalysis of the Conditional Risk for Posttraumatic Stress

- Disorder (PTSD) in the Brazilian General Population. *Eur Psychiatry* [Internet]. 2015 Mar [cited 2016 Jan 20];30:1546a – 1546d. Available from:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924933815311949>
12. Carmassi C, Akiskal HS, Yong SS, Stratta P, Calderani E, Massimetti E, et al. Post-traumatic stress disorder in DSM-5: Estimates of prevalence and criteria comparison versus DSM-IV-TR in a non-clinical sample of earthquake survivors. *J Affect Disord* [Internet]. 2013;151(3):843–8. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2013.07.020>
 13. Câmara Filho JWS, Sougey EB. Transtorno de estresse pós-traumático: formulação diagnóstica e questões sobre comorbidade. *Rev Bras Psiquiatr*. 2001;23(4):221–8.
 14. Andreoli SB, Ribeiro WS, Quintana MI, Guindalini C, Breen G, Blay SL, et al. Violence and post-traumatic stress disorder in Sao Paulo and Rio de Janeiro, Brazil: the protocol for an epidemiological and genetic survey. *BMC Psychiatry*. 2009;9:34.
 15. Krueger RF, Markon KE. Reinterpreting comorbidity: a model-based approach to understanding and classifying psychopathology. *Annu Rev Clin Psychol*. 2006;2:111–33.
 16. Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J Chronic Dis* [Internet]. Elsevier; 1970 Dec 12 [cited 2015 Feb 12];23(7):455–68. Available from: <http://www.jclinepi.com/article/0021968170900548/fulltext>
 17. Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J Chronic Dis* [Internet]. 1970 Dec [cited 2015 Feb 12];23(7):455–68. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0021968170900548>
 18. Lilienfeld S. A critical examination of the use of the term and concept of comorbidity in psychopathology research. ... *Psychol Sci* ... [Internet]. 1994 [cited 2015 Oct 4]; Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1468-2850.1994.tb00007.x/full>
 19. Vella G, Aragona M, Alliani D. The complexity of psychiatric comorbidity: a conceptual and methodological discussion. *Psychopathology* [Internet]. 2000 Jan [cited 2015 Oct 25];33(1):25–30. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10601824>
 20. Rogler LH. Making Sense of Historical Changes in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : Five Propositions. *J af Heal Soc Behav*. 1997;38(1):9–20.
 21. Decker HS. How Kraepelinian was Kraepelin? How Kraepelinian are the neo-

- Kraepelinians?--from Emil Kraepelin to DSM-III. *Hist Psychiatry*. 2007;18(71 Pt 3):337–60.
22. Robins LN. How Recognizing “Comorbidities” in Psychopathology May Lead to an Improved Research Nosology. *Clin Psychol Sci Pract* [Internet]. 1994 Jun [cited 2015 Oct 12];1(1):93–5. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1468-2850.1994.tb00010.x>
 23. Maj M. “Psychiatric comorbidity”: an artefact of current diagnostic systems? *Br J Psychiatry* [Internet]. 2005;186(3):182–4. Available from: <http://bjp.rcpsych.org/content/186/3/182>
 24. Galatzer-Levy IR, Galatzer-Levy RM. The revolution in psychiatric diagnosis: problems at the foundations. *Perspect Biol Med*. 2007;50:161–80.
 25. Stein DJ, Koenen KC, Friedman MJ, Hill E, McLaughlin KA, Petukhova M, et al. Dissociation in posttraumatic stress disorder: evidence from the world mental health surveys. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2013 Feb 15 [cited 2016 Feb 1];73(4):302–12. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3589990&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 26. Chapman C, Mills K, Slade T, McFarlane AC, Bryant RA, Creamer M, et al. Remission from post-traumatic stress disorder in the general population. *Psychol Med* [Internet]. 2012 Aug [cited 2016 Feb 1];42(8):1695–703. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22166813>
 27. Ginzburg K, Ein-Dor T, Solomon Z. Comorbidity of posttraumatic stress disorder, anxiety and depression: A 20-year longitudinal study of war veterans. *J Affect Disord* [Internet]. Elsevier B.V.; 2010;123(1-3):249–57. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2009.08.006>
 28. Breslau N. Epidemiologic studies of trauma, posttraumatic stress disorder, and other psychiatric disorders. *Can J Psychiatry* [Internet]. 2002 Dec [cited 2015 Jul 29];47(10):923–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12553127>
 29. Mills KL, Teesson M, Ross J, Peters L. Trauma, PTSD, and substance use disorders: findings from the Australian National Survey of Mental Health and Well-Being.[see comment]. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2006;163(4):652–8. Available from: papers://38764e18-8491-425c-b8fb-dc3948ae1c94/Paper/p1032
 30. Breslau N, Davis GC, Peterson EL, Schultz L. Psychiatric sequelae of posttraumatic stress disorder in women. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 1997 Jan [cited 2015 Jul

- 26];54(1):81–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9006404>
31. Kendler KS, Kessler RC, Neale MC, Heath AC, Eaves LJ. The prediction of major depression in women: Toward an integrated etiologic model. Vol. 150, *American Journal of Psychiatry*. 1993. p. 1139–48.
 32. O’Toole BI, Marshall RP, Schureck RJ, Dobson M. Posttraumatic stress disorder and comorbidity in Australian Vietnam veterans: risk factors, chronicity and combat. *Aust N Z J Psychiatry* [Internet]. 1998 Feb [cited 2015 Aug 9];32(1):32–42. Available from: <http://www.blackwell-synergy.com/links/doi/10.1046%2Fj.1440-1614.1998.00368.x>
 33. Engdahl B, Dikel TN, Eberly R, Blank A. Comorbidity and course of psychiatric disorders in a community sample of former prisoners of war. *Am J Psychiatry*. 1998;155(12):1740–5.
 34. Franko DL, Thompson D, Barton BA, Dohm F-A, Kraemer HC, Iachan R, et al. Prevalence and comorbidity of major depressive disorder in young black and white women. *J Psychiatr Res* [Internet]. Elsevier; 2005 May 5 [cited 2015 Aug 8];39(3):275–83. Available from: <http://www.journalofpsychiatricresearch.com/article/S0022395604001165/fulltext>
 35. McLeod DS, Koenen KC, Meyer JM, Lyons MJ, Eisen S, True W, et al. Genetic and environmental influences on the relationship among combat exposure, posttraumatic stress disorder symptoms, and alcohol use. *J Trauma Stress* [Internet]. 2001 Apr [cited 2015 Aug 2];14(2):259–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11469155>
 36. Xian H, Chantarujikapong SI, Scherrer JF, Eisen SA, Lyons MJ, Goldberg J, et al. Genetic and environmental influences on posttraumatic stress disorder, alcohol and drug dependence in twin pairs. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2000 Dec 22 [cited 2015 Aug 2];61(1):95–102. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11064187>
 37. CONNOR KM, DAVIDSON JRT. Familial Risk Factors in Posttraumatic Stress Disorder. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 1997 Jun [cited 2015 Aug 2];821(1 Psychobiology):35–51. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1749-6632.1997.tb48267.x>
 38. Hamner MB. Trauma and the Vietnam War Generation: Report of Findings from the National Vietnam Veterans Readjustment Study. Edited by Richard A. Kulka Ph.D., William E. Schlenger, Ph.D., John A. Fairbank, Ph.D., Richard L. Hough, Ph.D., B. Kathleen Jordan, Ph.D., Ch. *J Trauma Stress* [Internet]. 1992 Apr [cited 2015 Aug

- 2];5(2):321–2. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jts.2490050217>
39. Jordan BK, Schlenger WE, Hough R, Kulka RA, Weiss D, Fairbank JA, et al. Lifetime and current prevalence of specific psychiatric disorders among Vietnam veterans and controls. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 1991 Mar [cited 2015 Aug 2];48(3):207–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1996916>
 40. Friedman MJ, Yehuda R. Post-traumatic stress disorder and comorbidity: Psychobiological approaches to differential diagnosis. In 1995.
 41. Ribeiro WS, Mari JDJ, Quintana MI, Dewey ME, Evans-Lacko S, Vilete LMP, et al. The Impact of Epidemic Violence on the Prevalence of Psychiatric Disorders in Sao Paulo and Rio de Janeiro, Brazil. *PLoS One*. 2013;8(5).
 42. Yehuda R, McFarlane A, Shalev A. Predicting the development of posttraumatic stress disorder from the acute response to a traumatic event. *Biol Psychiatry* [Internet]. 1998 Dec [cited 2015 Aug 2];44(12):1305–13. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006322398002765>
 43. Shalev a Y, Freedman S, Peri T, Brandes D, Sahar T, Orr SP, et al. Prospective study of posttraumatic stress disorder and depression following trauma. *Am J Psychiatry*. 1998;155(5):630–7.
 44. Galea S, Ahern J, Resnick HS, Kilpatrick DG, Bucuvalas M, Gold J, et al. Psychological Sequelae of the September 11 Terrorist Attacks in New York City. *N Engl J Med* [Internet]. 2002;346(13):982–7. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMsa013404>
 45. Solomon Z, Bleich A. Comorbidity of Posttraumatic Stress Disorder and Depression in Israeli Veterans. *CNS Spectr* [Internet]. Cambridge University Press; 1998 Aug 1 [cited 2015 Aug 9];3(S2):15–21. Available from: http://journals.cambridge.org/abstract_S1092852900007288
 46. Franklin CL, Zimmerman M. Posttraumatic stress disorder and major depressive disorder: investigating the role of overlapping symptoms in diagnostic comorbidity. *J Nerv Ment Dis* [Internet]. 2001 Aug [cited 2015 Aug 9];189(8):548–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11531207>
 47. Stein MB, McQuaid JR, Pedrelli P, Lenox R, McCahill ME. Posttraumatic stress disorder in the primary care medical setting. *Gen Hosp Psychiatry* [Internet]. 2000 Jan [cited 2015 Aug 9];22(4):261–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10936633>
 48. Labbate LA, Sonne SC, Randal CL, Anton RF, Brady KT. Does comorbid anxiety or

- depression affect clinical outcomes in patients with post-traumatic stress disorder and alcohol use disorders? *Compr Psychiatry* [Internet]. 2004 Jan [cited 2015 Aug 9];45(4):304–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15224273>
49. Miller MW, Wolf EJ. Personality and the latent structure of PTSD comorbidity. *J Anxiety Disord*. 2012;29(6):997–1003.
 50. Krueger RF, McGue M, Iacono WG. The higher-order structure of common DSM mental disorders: internalization, externalization, and their connections to personality. *Pers Individ Dif* [Internet]. 2001 May [cited 2015 Sep 7];30(7):1245–59. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0191886900001069>
 51. Buberty TJ. Emotional and Behavioral Problems, Students with. In: *Encyclopedia of Applied Psychology, Three-Volume Set* [Internet]. 2004 [cited 2015 Sep 7]. p. 723. Available from: <http://www.amazon.com/Encyclopedia-Applied-Psychology-Three-Volume-Set/dp/0126574103>
 52. Galatzer-Levy IR, Nickerson A, Litz BT, Marmar CR. Patterns of Lifetime Ptsd Comorbidity: a Latent Class Analysis. *Depress Anxiety* [Internet]. 2013;30(5):489–96. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/da.22048>
 53. Flory JD, Yehuda R. Comorbidity between post-traumatic stress disorder and major depressive disorder: alternative explanations and treatment considerations. *Dialogues Clin Neurosci* [Internet]. 2015 Jun [cited 2015 Sep 1];17(2):141–50. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4518698&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 54. Wolf EJ, Miller MW, Krueger RF, Lyons MJ, Tsuang MT, Koenen KC. Posttraumatic Stress Disorder and the Genetic Structure of Comorbidity. *J Abnorm Psychol* [Internet]. 2010;119(2):320–30. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3097423&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 55. Davidson JRT, Hughes D, Blazer DG, George LK. Post-traumatic stress disorder in the community: an epidemiological study. *Psychol Med*. 1991;21(03):713.
 56. Shore JH, Vollmer WM, Tatum EL. Community patterns of posttraumatic stress disorders. *J Nerv Ment Dis* [Internet]. 1989 Nov [cited 2015 Aug 16];177(11):681–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2809579>
 57. Blanchard EB, Buckley TC, Hickling EJ, Taylor AE. Posttraumatic Stress Disorder and Comorbid Major Depression. *J Anxiety Disord* [Internet]. 1998 Jan [cited 2015 Sep 7];12(1):21–37. Available from:

- <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0887618597000479>
58. Campbell DG, Felker BL, Liu CF, Yano EM, Kirchner JE, Chan D, et al. Prevalence of depression-PTSD comorbidity: Implications for clinical practice guidelines and primary care-based interventions. *J Gen Intern Med.* 2007;22(6):711–8.
 59. Yehuda R, Flory JD, Bierer LM, Henn-Haase C, Lehrner A, Desarnaud F, et al. Lower methylation of glucocorticoid receptor gene promoter 1F in peripheral blood of veterans with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry [Internet].* 2015 Feb 15 [cited 2015 Jul 22];77(4):356–64. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006322314001000>
 60. Nijdam MJ, Gersons BPR, Olf M. The role of major depression in neurocognitive functioning in patients with posttraumatic stress disorder. *Eur J Psychotraumatol.* 2013;1:1–7.
 61. Ramsawh HJ, Fullerton CS, Mash HBH, Ng THH, Kessler RC, Stein MB, et al. Risk for suicidal behaviors associated with PTSD, depression, and their comorbidity in the U.S. Army. *J Affect Disord [Internet].* 2014 Jun [cited 2015 Sep 7];161:116–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24751318>
 62. Miller MW, Kaloupek DG, Dillon AL, Keane TM. Externalizing and internalizing subtypes of combat-related PTSD: a replication and extension using the PSY-5 scales. *J Abnorm Psychol.* 2004;113(4):636–45.
 63. Ormel J, Bastiaansen a., Riese H, Bos EH, Servaas M, Ellenbogen M, et al. The biological and psychological basis of neuroticism: Current status and future directions. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37(1):59–72.
 64. Spinhoven P, Penninx BW, van Hemert AM, de Rooij M, Elzinga BM. Comorbidity of PTSD in anxiety and depressive disorders: Prevalence and shared risk factors. *Child Abus Negl [Internet].* Elsevier Ltd; 2014;38(8):1320–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chiabu.2014.01.017>
 65. Hovens JGFM, Giltay EJ, Wiersma JE, Spinhoven P, Penninx BWJH, Zitman FG. Impact of childhood life events and trauma on the course of depressive and anxiety disorders. *Acta Psychiatr Scand [Internet].* 2012 Sep [cited 2016 Jan 15];126(3):198–207. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22268708>
 66. Gilbertson MW, Shenton ME, Ciszewski A, Kasai K, Lasko NB, Orr SP, et al. Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nat Neurosci [Internet].* Nature Publishing Group; 2002 Nov 15 [cited 2015 Sep 13];5(11):1242–7. Available from:

- <http://www.nature.com/neuro/journal/v5/n11/pdf/nn958.pdf>
67. Shin LM, Lasko NB, Macklin ML, Karpf RD, Milad MR, Orr SP, et al. Resting metabolic activity in the cingulate cortex and vulnerability to posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(10):1099–107.
 68. Kasai K, Yamasue H, Gilbertson MW, Shenton ME, Rauch SL, Pitman RK. Evidence for Acquired Pregenua Anterior Cingulate Gray Matter Loss from A Twin Study of Combat-Related Post-Traumatic Stress Disorder. *Biol Psychiatry*. 2008;63(6):550–6.
 69. Kemp AH, Felmingham K, Das P, Hughes G, Peduto AS, Bryant R a., et al. Influence of comorbid depression on fear in posttraumatic stress disorder: An fMRI study. *Psychiatry Res - Neuroimaging*. 2007;155(3):265–9.
 70. Lanius R a., Williamson PC, Densmore M, Boksman K, Gupta M a., Neufeld RW, et al. Neural correlates of traumatic memories in posttraumatic stress disorder: A functional MRI investigation. *Am J Psychiatry*. 2001;158(11):1920–2.
 71. Kennis M, Rademaker AR, Rooij SJH Van, Kahn RS, Geuze E. Altered functional connectivity in posttraumatic stress disorder with versus without comorbid major depressive disorder : a resting state fMRI study [v2 ; ref status : indexed , <http://f1000r.es/398>] Referee Status : 2014;(0):1–19.
 72. Yehuda R. Post-Traumatic Stress Disorder. *N Engl J Med*. 2002;346(2):108–14.
 73. Pariante CM, Miller AH. Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2001 Mar 1 [cited 2015 Sep 19];49(5):391–404. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11274650>
 74. Yehuda R, Teicher MH, Trestman RL, Levengood RA, Siever LJ. Cortisol regulation in posttraumatic stress disorder and major depression: a chronobiological analysis. *Biol Psychiatry* [Internet]. 1996 Jul 15 [cited 2015 Sep 19];40(2):79–88. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0006322395004513>
 75. Yehuda R. Status of Glucocorticoid Alterations in Post-traumatic Stress Disorder. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2009 Oct 3 [cited 2015 Sep 19];1179(1):56–69. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1749-6632.2009.04979.x>
 76. Nestler, MD P. Epigenetic Mechanism of Depression. *Journal*. 2014;71(6):454–6.
 77. Yehuda R, Bierer LM. The Relevance of Epigenetics to PTSD: Implications for DSM-V. *J Trauma Stress*. 2009;29(6):997–1003.
 78. Friedman MJ, Yehuda R. Post-traumatic stress disorder and comorbidity: Psychobiological approaches to differential diagnosis. In: Friedman MJ, Charney DS, editors. *Neurobiological and clinical consequences of stress: From normal adaptation to*

- post traumatic stress disorder. Lippincott Williams & Wilkins Publishers; 1995. p. 429–45.
79. Rosemary C. Bagot P, Benoit Labonté P, Catherine J. Peña P, Eric J. Nestler, MD P. Epigenetic signaling in psychiatric disorders: stress and depression. *Dialogues Clin Neurosci*. 2014;16:281–95.
 80. Debell F, Fear NT, Head M, Batt-Rawden S, Greenberg N, Wessely S, et al. A systematic review of the comorbidity between PTSD and alcohol misuse. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2014;49(9):1401–25.
 81. Chiu S, Niles JK, Webber MP, Zeig-owens R, Gustave J, Lee R, et al. Evaluating risk factors and possible mediation effects in posttraumatic depression and posttraumatic stress disorder comorbidity. *Public Health Rep*. 2011;126(2):201–9.
 82. Boschloo L, van den Brink W, Penninx BWJH, Wall MM, Hasin DS. Alcohol-use disorder severity predicts first-incidence of depressive disorders. *Psychol Med* [Internet]. 2012 Apr [cited 2016 Feb 9];42(4):695–703. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3767409&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 83. Zayfert C, Becker CB, Unger DL, Shearer DK. Comorbid anxiety disorders in civilians seeking treatment for posttraumatic stress disorder. *J Trauma Stress* [Internet]. 2002 Feb [cited 2016 Feb 10];15(1):31–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11936720>
 84. Quarantini LC, Netto LR, Andrade-Nascimento M, Galvão-de Almeida A, Sampaio AS, Miranda-Scippa A, et al. Comorbid mood and anxiety disorders in victims of violence with posttraumatic stress disorder. *Rev Bras Psiquiatr* [Internet]. 2009;31(Suppl 2):S66–76. Available from: http://libaccess.mcmaster.ca/login?url=http://search.proquest.com/docview/822367219?accountid=12347\nhttp://sfx.scholarsportal.info/mcmaster?url_ver=Z39.88-2004&rft_val_fmt=info:ofi/fmt:kev:mtx:journal&genre=article&sid=ProQ:ProQ%3Apsyinfo&atitle=Comorbi
 85. Brady SS. Lifetime family violence exposure is associated with current symptoms of eating disorders among both young men and women. *J Trauma Stress* [Internet]. 2008 Jun [cited 2016 Feb 14];21(3):347–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18553412>
 86. Chantarujikapong SI, Scherrer JF, Xian H, Eisen SA, Lyons MJ, Goldberg J, et al. A twin study of generalized anxiety disorder symptoms, panic disorder symptoms and

- post-traumatic stress disorder in men. *Psychiatry Res* [Internet]. 2001 Sep 20 [cited 2016 Feb 14];103(2-3):133–45. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11549402>
87. Silver E, Arseneault L, Langley J, Caspi A, Moffitt TE. Mental disorder and violent victimization in a total birth cohort. *Am J Public Health* [Internet]. 2005 Nov [cited 2016 Feb 14];95(11):2015–21. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1449477&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 88. Breslau N, Kessler RC. The stressor criterion in DSM-IV posttraumatic stress disorder: an empirical investigation. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2001 Nov 1 [cited 2016 Jan 20];50(9):699–704. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11704077>
 89. Viana MC, Andrade LH. Lifetime Prevalence, Age and Gender Distribution and Age-of-Onset of Psychiatric Disorders in the São Paulo Metropolitan Area, Brazil: Results from the São Paulo Megacity Mental Health Survey. *Rev Bras Psiquiatr* [Internet]. 2012;34(3):249–60. Available from:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1516444612000037>
 90. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime Prevalence and Age-of-Onset Distributions of. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(June):593–602.
 91. Araújo AX, Berger W, Coutinho ESF, Marques-Portella C, Luz MP, Cabizuca M, et al. Comorbid depressive symptoms in treatment-seeking PTSD outpatients affect multiple domains of quality of life. *Compr Psychiatry* [Internet]. Elsevier Inc.; 2014;55(1):56–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.comppsy.2013.09.004>
 92. Ikin JF, Creamer MC, Sim MR, McKenzie DP. Comorbidity of PTSD and depression in Korean War veterans: prevalence, predictors, and impairment. *J Affect Disord* [Internet]. 2010 Sep [cited 2015 Jul 26];125(1-3):279–86. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20071032>
 93. Smith TC, Wingard DL, Ryan M a. K, Kritz-Silverstein D, Slymen DJ, Sallis JF. PTSD Prevalence, Associated Exposures, and Functional Health Outcomes in a Large, Population-Based Military Cohort. *Public Health Rep*. 2009;124(February):90–102.
 94. Quintana MI, Gastal FL, Jorge MR, Miranda CT, Andreoli SB. Validity and limitations of the Brazilian version of the Composite International Diagnostic Interview (CIDI 2.1). *Rev Bras Psiquiatr* [Internet]. Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP); 2007 Mar [cited 2015 Dec 30];29(1):18–22. Available from:

- http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462007000100007&lng=en&nrm=iso&tlng=en
95. Quintana MI, Mari J de J, Ribeiro WS, Jorge MR, Andreoli SB. Accuracy of the Composite International Diagnostic Interview (CIDI 2.1) for diagnosis of post-traumatic stress disorder according to DSM-IV criteria. *Cad Saude Publica*. 2012;28(7):1312–8.
 96. Sareen J. Posttraumatic Stress Disorder in Adults: Impact, Comorbidity, Risk Factors, and Treatment. 2014;59(9):460–7.
 97. Pietrzak RH, Goldstein RB, Southwick SM, Grant BF. Prevalence and Axis I Comorbidity of Full and Partial Posttraumatic Stress Disorder in the United States: Result from Wave 2 of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Anxiety Disord*. 2011;25(3):456–65.
 98. Glaesmer H, Kaiser M, Brähler E, Freyberger HJ, Kuwert P. Posttraumatic stress disorder and its comorbidity with depression and somatisation in the elderly – A German community-based study. *Aging Ment Health*. 2012;16(4):403–12.
 99. Friedman MJ, Yehuda R. Post-traumatic stress disorder and comorbidity: Psychobiological approaches to differential diagnosis. In.
 100. Brady KT. Comorbidity of Psychiatric Disorders and Posttraumatic Stress Disorders. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(suppl 9):52–6.
 101. Nixon RD V, Resick PA, Nishith P. An exploration of comorbid depression among female victims of intimate partner violence with posttraumatic stress disorder. *J Affect Disord* [Internet]. 2004 Oct 15 [cited 2015 Jul 26];82(2):315–20. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2977919&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 102. O’Donnell ML, Creamer M, Pattison P. Posttraumatic Stress Disorder and Depression Following Trauma: Understanding Comorbidity. *Am J Psychiatry*. 2004;161(August):1390–6.
 103. Breslau N, Davis GC, Peterson EL, Schultz LR. A second look at comorbidity in victims of trauma: The posttraumatic stress disorder-major depression connection. *Biol Psychiatry*. 2000;48(9):902–9.
 104. Teicher MH, Samson JA. Childhood Maltreatment and Psychopathology: A Case for Ecophenotypic Variants as Clinically and Neurobiologically Distinct Subtypes. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2013 Oct 1 [cited 2015 Apr 13];170(10):1114. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3928064&tool=pmcentrez>

&rendertype=abstract

105. Rytwinski NK, Scur MD, Feeny NC, Youngstrom EA. The co-occurrence of major depressive disorder among individuals with posttraumatic stress disorder: a meta-analysis. *J Trauma Stress* [Internet]. 2013 Jun [cited 2015 Jul 22];26(3):299–309. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23696449>
106. Berlim MT, Perizzolo J, Fleck MPA. Transtorno de estresse pós-traumático e depressão maior. *Rev Bras Psiquiatr* [Internet]. Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP); 2003 Jun [cited 2015 Aug 18];25:51–4. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462003000500012&lng=en&nrm=iso&tlng=pt
107. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime Prevalence and Age-of-Onset Distributions of. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(June):593–602.
108. Galatzer-Levy IR, Bryant R a. 636,120 Ways To Have Posttraumatic Stress Disorder. *Perspect Psychol Sci* [Internet]. 2014;8(6):651–62. Available from: <http://pps.sagepub.com/lookup/doi/10.1177/1745691613504115>
109. Muthén B, Muthén LK. Integrating person-centered and variable-centered analyses: growth mixture modeling with latent trajectory classes. *Alcohol Clin Exp Res*. 2000;24(6):882–91.
110. Zimmerman M, Mattia JI, Posternak M a. Are Subjects in Pharmacological Treatment Trials of Depression Representative of Patients in Routine Clinical Practice? *Am J Psychiatry* [Internet]. 2002;159(3):469–73. Available from: <http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.159.3.469>
111. Zimmerman M, Chelminski I, Posternak MA. Generalizability of antidepressant efficacy trials: differences between depressed psychiatric outpatients who would or would not qualify for an efficacy trial. *Am J Psychiatry* [Internet]. American Psychiatric Publishing; 2005 Jul 1 [cited 2016 Feb 7];162(7):1370–2. Available from: <http://ajp.psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.162.7.1370>
112. Fortin M, Pinho G, Gignac J, Almirall J, Lapointe L, Dionne J. Randomized controlled trials : do they have external validity for patients with multiple comorbidities ? *Ann Fam Med*. 2006;4:104–8.
113. Dennis BB, Roshanov PS, Naji L, Bawor M, Paul J, Plater C, et al. Opioid substitution and antagonist therapy trials exclude the common addiction patient: a systematic review and analysis of eligibility criteria. *Trials* [Internet]. *Trials*; 2015;16(1):475.

Available from:

[http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4618532&tool=pmcentrez
&rendertype=abstract](http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4618532&tool=pmcentrez&rendertype=abstract)

114. Freire S, Huf G. Ensaios clínicos pragmáticos : uma opção na construção de evidências em saúde Pragmatic clinical trials : an option in the construction of health-related evidence. *Cad Saúde Pública*, Rio Janeiro. 2003;19(4):1189–93.

ANEXO A – Parecer do Comitê de ética institucional



Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital São Paulo

São Paulo, 7 de dezembro de 2007.
CEP 1684/07

Ilmo(a). Sr(a).
Pesquisador(a) WAGNER SILVA RIBEIRO
Co-Investigadores: Sergio Baxter Andreoli (orientador)
Disciplina/Departamento: Psiquiatria Clínica/Psiquiatria da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo
Patrocinador: CNPq.

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA INSTITUCIONAL

Ref: Projeto de pesquisa intitulado: "**Epidemiologia do transtorno de estresse pós-traumático nas cidades de São Paulo e Rio de Janeiro prevalência comorbidades e fatores associados**".

CARACTERÍSTICA PRINCIPAL DO ESTUDO: ESTUDO CLÍNICO OBSERVACIONAL - TRANSVERSAL.

RISCOS ADICIONAIS PARA O PACIENTE: Risco mínimo, desconforto leve (coleta de secreções).

OBJETIVOS: O presente projeto tem como objetivo principal pesquisar a relação entre exposição a situações de violência e o desenvolvimento de transtornos mentais na população das cidades de São Paulo e Rio de Janeiro..

RESUMO: Trata-se de estudo de coorte, transversal com amostra probabilística da população geral das cidades de São Paulo e Rio de Janeiro. A amostra será representativa das cidades de São Paulo e Rio de Janeiro, selecionada a partir de amostragem estratificada em multi-estágios. As cidades serão estratificadas por distritos administrativos, classificados segundo seu grau de violência, utilizando, para isso, o índice de homicídios na região. . Em cada grupo, serão sorteados dois distritos, uma rua por setor e uma casa por rua. A rua sorteada servirá de referência para a seleção das demais, seguindo o sentido horário . Considerando o tamanho da população das cidades, as prevalências estimadas dos transtornos mentais, para um nível de confiança , o tamanho total da amostra foi calculado em 3000 pessoas na cidade de São Paulo e 1500 pessoas na cidade do Rio de Janeiro. Os procedimentos que serão realizados serão: tradução e validação de questionário: os questionários em idioma inglês serão traduzidos e adaptados para a realidade brasileira. Após a tradução e adaptação, será realizado um estudo piloto visando sua validação, elaboração de protocolo de estudo, contratação de entrevistadores; treinamento; trabalho de campo; consolidação do banco de dados e análise estatística.. Todos os entrevistados que apresentarem critérios diagnósticos para qualquer dos transtornos mentais pesquisados serão encaminhados para avaliação por profissionais da área da saúde mental das Instituições responsáveis pela pesquisa. Este projeto é parte do Estudo Multicêntrico financiado pelo MCT , Instituto do Milênio ..

FUNDAMENTOS E RACIONAL: Como resultado desta análise pretende-se a constituição de uma base de dados consistente que possibilite a identificação de grupos vulneráveis à exposição à violência e desenvolvimento de transtornos mentais e mapeamento de necessidades regionais, subsidiando o planejamento e execução de programas de intervenção e ações de prevenção..



Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital São Paulo

MATERIAL E MÉTODO: Materiais e métodos adequadamente descritos.

TCLE: apresentado adequadamente.

DETALHAMENTO FINANCEIRO: Órgão financiador - CNPq.

CRONOGRAMA: 24 meses.

OBJETIVO ACADÊMICO: Doutorado.

ENTREGA DE RELATÓRIOS PARCIAIS AO CEP PREVISTOS PARA: 6/12/2008 e 6/12/2009.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo **ANALISOU** e **APROVOU** o projeto de pesquisa referenciado.

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e termo de consentimento livre e esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas.
2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Atenciosamente,

Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da
Universidade Federal de São Paulo/ Hospital São Paulo

CEP 166407

ANEXO B – Termo de Consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO I**CARTA DE INFORMAÇÃO:**

Você foi selecionado, através de sorteio, para participar da pesquisa EPIDEMIOLOGIA DO TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO NAS CIDADES DE SÃO PAULO E RIO DE JANEIRO: PREVALÊNCIA, COMORBIDADES E FATORES ASSOCIADOS, que é uma pesquisa da **Universidade Federal de São Paulo** em parceria com **Universidade Federal do Rio de Janeiro** e **Fundação Oswaldo Cruz**. Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo que visa pesquisar a associação entre violência urbana e problemas mentais.

Caso aceite participar da pesquisa, o entrevistador irá fazer algumas perguntas de um questionário que investiga as experiências das pessoas com situações de violência e as conseqüências dessas experiências sobre a saúde mental. A pesquisa não trará benefícios diretos para os participantes, mas seus resultados poderão contribuir no desenvolvimento de serviços e modelos de tratamento. Caso seja apurada a necessidade de atendimento especializado, você receberá encaminhamento para um serviço adequado.

Você não é obrigado a participar desse estudo ou responder a todas as perguntas e pode pedir explicações sobre qualquer pergunta ou sobre a pesquisa; tem o direito de saber sobre qualquer informação proveniente da pesquisa, e, a qualquer momento, pode interromper sua participação. Também terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para o esclarecimento de eventuais dúvidas. O seu nome não será revelado, pois todas as informações da pesquisa são confidenciais.

O pesquisador principal é o psicólogo Wagner Ribeiro, que poderá ser encontrado no Centro de Estudos do Departamento de Psiquiatria da Escola Paulista de Medicina, na rua Dr. Bacelar, 334 – Vila Clementino, telefone (11) 5084-7060, e-mail: wagner@dpsiq.epm.br. No Rio de Janeiro, a profissional responsável pela pesquisa é a Dra. Liliãne Vilete, da Fundação Oswaldo Cruz, localizada na Rua Leopoldo Bulhões, 1480 – 8º andar, telefone (21) 9118-1702, e-mail: lilianevilete@ensp.fiocruz.br. Se tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Botucatu, 572 – 1º andar – cj 14, (11) 5571-1062, FAX: (11) 5539-7162 – E-mail: cepunifesp@epm.br.

CONSENTIMENTO INFORMADO:

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "EPIDEMIOLOGIA DO TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO NAS CIDADES DE SÃO PAULO E RIO DE JANEIRO: PREVALÊNCIA, COMORBIDADES E FATORES ASSOCIADOS". Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento especializado, quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento nos serviços ligados às instituições realizadoras do estudo.

Assinatura do entrevistado/representante legal

Data ____ / ____ / ____

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste entrevistado ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____ / ____ / ____

ANEXO C - DSM IV - Critérios Diagnósticos para - 309.81 Transtorno de Estresse Pós-Traumático (1994)

DSM IV - Critérios Diagnósticos para - 309.81 Transtorno de Estresse Pós-Traumático (1994)

A. Exposição a um evento traumático no qual os seguintes quesitos estiveram presentes:

(1) a pessoa vivenciou, testemunhou ou foi confrontada com um ou mais eventos que envolveram morte ou grave ferimento, reais ou ameaçados, ou uma ameaça à integridade física, própria ou de outros;

(2) a resposta da pessoa envolveu intenso medo, impotência ou horror.

Nota: Em crianças, isto pode ser expressado por um comportamento desorganizado ou agitado

B. O evento traumático é persistentemente revivido em uma (ou mais) das seguintes maneiras:

(1) recordações aflitivas, recorrentes e intrusivas do evento, incluindo imagens, pensamentos ou percepções.

Nota: Em crianças pequenas, podem ocorrer jogos repetitivos, com expressão de temas ou aspectos do trauma;

(2) sonhos aflitivos e recorrentes com o evento.

Nota: Em crianças podem ocorrer sonhos amedrontadores sem um conteúdo identificável;

(3) agir ou sentir como se o evento traumático estivesse ocorrendo novamente (inclui um sentimento de revivência da experiência, ilusões, alucinações e episódios de flashbacks dissociativos, inclusive aqueles que ocorrem ao despertar ou quando intoxicado).

Nota: Em crianças pequenas pode ocorrer reencenação específica do trauma;

(4) sofrimento psicológico intenso quando da exposição a indícios internos ou externos que simbolizam ou lembram algum aspecto do evento traumático;

(5) reatividade fisiológica na exposição a indícios internos ou externos que simbolizam ou lembram algum aspecto do evento traumático.

C. Esquiva persistente de estímulos associados com o trauma e entorpecimento da responsividade geral (não presente antes do trauma), indicados por três (ou mais) dos seguintes quesitos:

(1) esforços no sentido de evitar pensamentos, sentimentos ou conversas associadas com o trauma;

(2) esforços no sentido de evitar atividades, locais ou pessoas que ativem recordações do trauma;

(3) incapacidade de recordar algum aspecto importante do trauma;

(4) redução acentuada do interesse ou da participação em atividades significativas;

(5) sensação de distanciamento ou afastamento em relação a outras pessoas;

(6) faixa de afeto restrita (por ex., incapacidade de ter sentimentos de carinho);

(7) sentimento de um futuro abreviado (por ex., não espera ter uma carreira profissional, casamento, filhos ou um período normal de vida).

D. Sintomas persistentes de excitabilidade aumentada (não presentes antes do trauma), indicados por dois (ou mais) dos seguintes quesitos:

(1) dificuldade em conciliar ou manter o sono

(2) irritabilidade ou surtos de raiva

(3) dificuldade em concentrar-se

(4) hipervigilância

(5) resposta de sobressalto exagerada.

E. A duração da perturbação (sintomas dos Critérios B, C e D) é superior a 1 mês.

F. A perturbação causa sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social ou ocupacional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.

Especificar se:

Agudo: se a duração dos sintomas é inferior a 3 meses.

Crônico: se a duração dos sintomas é de 3 meses ou mais.

Especificar se:

Com Início Tardio: se o início dos sintomas ocorre pelo menos 6 meses após o estressor.

ANEXO D - CID-10 – F43.1 – Transtorno e estresse pós-traumático. (Critério Diagnósticos para pesquisa) (1993)

CID-10 – F43.1 – Transtorno e estresse pós-traumático. (Critério Diagnósticos para pesquisa) (1993)

- A. O Paciente deve ter sido exposto a um evento ou situação estressante (de curta ou longa duração) de natureza excepcionalmente ameaçadora ou catastrófica, a qual provavelmente causaria angústia invasiva em quase todas as pessoas.
- B. Deve haver rememoração ou revivência persistente do estressor em *flashbacks*, memórias vívidas, sonhos recorrentes ou em sentir angústia quando da exposição a circunstâncias semelhantes ou associadas ao estressor.
- C. O paciente deve evitar (ou preferir fazê-lo) circunstâncias semelhantes ou associadas ao estressor, o que não estava presente antes da exposição ao estressor.
- D. Qualquer um dos seguintes deve estar presente:
1. Incapacidade de lembrar, parcial ou completamente, alguns aspectos importantes do período de exposição ao estressor;
 2. Sintomas persistentes de sensibilidade e excitação psicológicas aumentadas (não presentes antes da exposição ao estressor), mostrados por dois dos seguintes:
 - a) Dificuldade em adormecer ou permanecer dormindo;
 - b) Irritabilidade ou explosões de raiva;
 - c) Dificuldade de concentração;
 - d) Hipervigilância;
 - e) Resposta de susto exagerada.
- E. Os critérios B, C e D devem ser todos satisfeitos dentro de seis meses do evento estressante ou do final de um período de estresse (para alguns propósitos, um início demorando mais de seis meses pode ser incluído, mas isto deve ser claramente especificado).